PROCEDURA OPERATIVA AIFA
PER I RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA: GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Aggiornamento ottobre 2018

Ufficio Gestione dei Segnali

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

INDICE

		pag
1.	**Introduzione**	**4**
2.	**Obblighi dei Responsabili di FV (RLFV)**	**6**
3.	**RNF, struttura ed organizzazione**	**7**
4.	**Gestione delle segnalazioni**	**8**
5.	**Tipologia di segnalazioni**	**10**
	➢ Segnalazioni spontanee	
	➢ Segnalazioni da studio	
	➢ Segnalazioni da uso compassionevole o Named Patient Programme	
6.	**Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa.**	**13**
6.1	➢ Paziente	**13**
6.2	➢ Reazione avversa	**15**
6.3	➢ SM/PA sospetto	**21**
6.4	➢ SM/PA Concomitante	**27**
6.5	➢ **Altre sostanze utilizzate**	**28**
6.6	➢ Segnalatore	**28**
6.7	➢ Sintesi del caso (ex Follow-up)	**32**
6.8	➢ Casi particolari	**36**
6.9	➢ Conferma delle operazioni e controllo dei messaggi	**38**
6.10	➢ Valutazione del nesso di causalità tra farmaco ed evento avverso	**38**
7.	**Feedback al segnalatore**	**38**
8.	**Gestione schede di segnalazione in RNF**	**39**
8.1	➢ Aggiornamento	**39**
8.2	➢ Annullamento	**40**
8.3	➢ Inserimento tramite file xml	**41**
8.4	➢ Richiesta di nullificazione	**42**
9.	**Funzioni di analisi “Dati di sintesi”**	**43**
10.	**Riferimenti normativi**	**45**
11.	**Ulteriori riferimenti**	**45**
12.	**Allegato 1**	**46**

LISTA ACRONIMI

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
FV	Farmacovigilanza
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
RLFV	Responsabili locali di Farmacovigilanza
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza
EMA	European Medicines Agency
EV	Eudravigilance
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
PA	Principio attivo
IME	Important Medically Event
MAH	Marketing Authorization Holders
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
XEVMPD	Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
ICH	Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione
ISO	International Organisation for Standardisation
WWID	World Wide Unique Case Identification Number
EEA	Area Economica Europea
UMC	Uppsala Monitoring Centre

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

1. Introduzione

La presente procedura operativa ha lo scopo di fornire indicazioni pratiche ai Responsabili locali di Farmacovigilanza (RLFV) per l'espletamento delle attività di Farmacovigilanza (FV) alla luce dei cambiamenti normativi e procedurali introdotti con la normativa europea in materia di FV e con le indicazioni fornite nelle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices) citate da adesso in poi nel testo come GVP.

Il Decreto 30 aprile 2015 del Ministero della Salute (DM) ha dato attuazione alle Direttiva 2010/84/UE e alla successiva Direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 Dicembre 2010 e del 25 ottobre 2012 rispettivamente.

In particolare il sopracitato DM ha modificato la normativa relativa alle procedure operative sulla farmacovigilanza abrogando le disposizioni del capo IX del D.Lgs 219/2006, con riflessi sull'attività dell'intero sistema nazionale di farmacovigilanza.

Nel maggio 2017 il Management Board dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha annunciato la piena funzionalità di una nuova e migliorata versione di EudraVigilance (EV), il sistema europeo di gestione e analisi delle informazioni riguardanti le sospette ADR a medicinali autorizzati o in fase di studio nell'ambito dell'Area Economica Europea.

Le novità hanno coinvoltoin particolar modo le Agenzie Regolatorie degli Stati Membri e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

I titolari di AIC non sono più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADR alle Autorità Nazionali competenti (nel caso specifico all'AIFA), ma devono trasmetterle direttamente ad EudraVigilance che, attraverso la funzione di trasmissione dei dati chiamata "re-routing" le inoltra alle Agenzie Regolatorie degli stati membri nel cui territorio si sono verificate le ADR in questione.

E' rimasta invece invariata la modalità di segnalazione delle sospette ADR da parte dei pazienti e/o degli operatori sanitari alle autorità nazionali competenti che possono continuare a segnalare secondo le modalità previste dall'Art. 22 del DM 30 aprile 2015. Maggiori informazioni su come effettuare a livello nazionale una segnalazione di sospetta reazione avversa possono essere trovate al seguente link http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

Tutte le segnalazioni registrate nella RNF, da parte dei RLFV delle strutture pubbliche, sono successivamente trasmesse a EV tramite la funzione di "re-routing" sopra descritta. A tal fine ogni scheda di segnalazione introdotta in RNF a partire dal 22 novembre 2017 presenta 2 codici

identificativi: il codice RNF e il codice di EV corrispondente al World Wide Unique Case Identification Number (WWID), ognuno dei quali può essere utilizzato come filtro di ricerca della scheda in RNF.

La nuova funzione di re-routing comporta che per ogni Autorità Regolatoria esista un flusso di dati da e verso EV, in modo da assicurare la completezza sia dei database nazionali che di quello europeo che è diventato il central repository per le segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali autorizzati o in fase di studio nell' Area Economica Europea (EEA). Inoltre le Autorità Regolatorie dei singoli stati membri non inviano più le proprie segnalazioni di sospette reazioni all'Uppsala Monitoring Centre (UMC) dell'OMS ma è l'EMA ad inviare direttamente i dati da EudraVigilance.

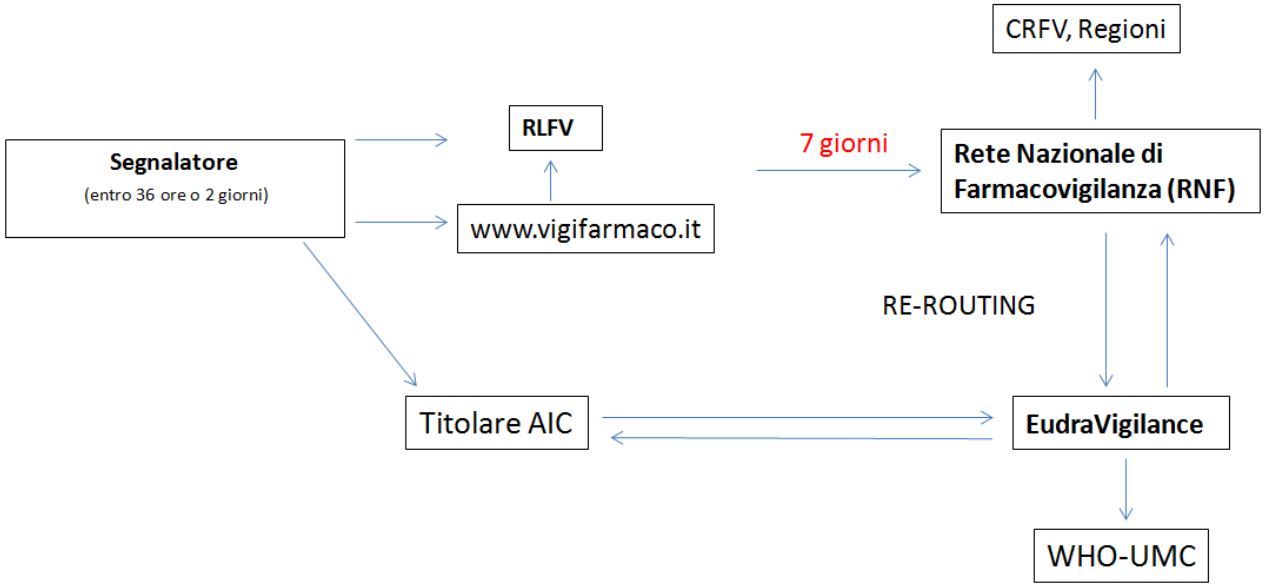

Figura1. Flow chart del Nuovo Sistema di Segnalazione Italiano.

Le nuove disposizioni hanno comportato delle modifiche strutturali alla RNF ritenute necessarie per supportare i significativi cambiamenti in termini di requisiti per la segnalazione delle sospette ADR.

2. Obblighi dei Responsabili di FV (RLFV)

Secondo il comma 1 dell'articolo 22 del Decreto Ministeriale 30 aprile 2015, "*Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati le altre analoghe strutture sanitarie – nominano una persona con adeguata esperienza negli aspetti di farmacovigilanza, responsabile di farmacovigilanza. La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni* […]".

Il RLFV deve aver acquisito le conoscenze teoriche e pratiche per lo svolgimento delle attività di FV ed assicurare la propria partecipazione alle iniziative di aggiornamento organizzate dall'AIFA e dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) di riferimento.

Il RLFV è parte integrante di un sistema nazionale di FV che fa capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e pertanto è tenuto a rispettare le stesse regole ed a collaborare con l'Agenzia, fornendo il proprio contributo nei modi e nei tempi richiesti. Per questioni di sicurezza o per esigenze comunque rientranti nell'ambito della FV nazionale o internazionale, il RLFV può infatti essere chiamato a fornire ulteriori dati, a volte da acquisire presso terzi a livello locale (ad esempio dati di esposizione a vaccini presso le anagrafi vaccinali). Pertanto il RLFV deve essere contattabile ed aver cura di fornire tempestivamente all'AIFA ogni aggiornamento dei propri recapiti (email, numero di telefono, numero di fax); deve inoltre garantire il controllo quotidiano delle caselle di posta in cui può essere contattato. Sul portale AIFA sono disponibili i riferimenti dei RLFV che, nell'ambito della RNF, operano nelle diverse Regioni italiane per assicurare il continuo monitoraggio delle segnalazioni delle reazioni avverse ai farmaci garantendo la sicurezza dei medicinali in commercio.

Oltre al riscontro su richieste specifiche, il RLFV deve sensibilizzare gli operatori sanitari alla segnalazione spontanea e rappresentare il punto di contatto per la farmacovigilanza a livello locale.

I suoi compiti, una volta effettuata la necessaria registrazione alla RNF si possono riassumere nelle seguenti attività principali:

- Inserimento e gestione delle schede di sospetta reazione avversa a medicinali
- Aggiornamento schede in RNF (follow-up)
- Feedback segnalatori
- Risposte alle richieste da parte delle aziende farmaceutiche

- Diffusione delle informazioni agli operatori sanitari
- Contact point per AIFA su questioni di farmacovigilanza

3. RNF, struttura ed organizzazione

La RNF è un sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali in Italia attivo dal novembre 2001. Esso 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 (l'AIFA, i RLFV, i CRFV, le Regioni, le aziende farmaceutiche).

La rete è raggiungibile dal sito web dell'AIFA tramite la sezione ''Farmacovigilanza'' o collegandosi direttamente al seguente link: https://www.agenziafarmaco.gov.it/Farmacovigilanza/

Alla RNF accedono solo gli utenti registrati e in possesso di username e password. Gli utenti coinvolti, dovendo svolgere funzioni diverse in relazione al proprio ruolo, hanno profili di accesso, gestione e visibilità differenti (tabella 1). In particolare i RLFV delle strutture sanitarie possono gestire le segnalazioni (inserimento, aggiornamento ed annullamento), visualizzare in dettaglio i dati ed analizzare i dati aggregati nazionali, per la propria struttura e regione.

Utenza	**Profilo di visualizzazione e funzioni in RNF**
AIFA	➢ Visualizzazione dei dati nazionali ➢ Tutte le funzioni ➢ Analisi dei dati
Regioni	➢ Visualizzazione dei dati nazionali ➢ Analisi dei dati
RLFV (ASL, AO, IRCCS)	➢ Visualizzazione dei dati nazionali in forma aggregata ➢ Inserimento, validazione, aggiornamento, annullamento segnalazioni ➢ Analisi dei dati
Centri Regionali FV	➢ Visualizzazione dei dati nazionali ➢ Validazione, inserimento, aggiornamento, annullamento, ➢ Analisi dei dati
Prevenzione	➢ Visualizzazione dei dati nazionali in forma aggregata
Istituto Superiore di Sanità	➢ Visualizzazioni dei dati nazionali ➢ Analisi dei dati
Ministero della Salute	➢ Visualizzazioni dei dati nazionali ➢ Analisi dei dati

Forze armate	➢ Visualizzazioni delle informazioni per singola scheda e schede inserita da medici ➢ Inserimento, aggiornamento, annullamento
Aziende Farmaceutiche	➢ Visualizzazione dati amministrativi (codice scheda RNF-WWID, ASL, Regione, struttura sanitaria, receiver, RLFV)

Tabella 1. Profilo di visualizzazione e funzioni in RNF in base al tipo di utenza

Ad ogni operazione effettuata in RNF su una segnalazione, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione e CRFV di competenza informandoli che nella RNF è stata registrata/aggiornata/annullata una segnalazione.

4. Gestione delle segnalazioni

Le sospette reazioni avverse a medicinali devono essere segnalate da operatori sanitari o cittadini utilizzando i modelli di ''scheda elettronica'' o'' scheda cartacea'' da inviare previa compilazione al RLFV della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax; e scaricabili dal portale AIFA al seguente link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa. È preferibile che l'RLFV consigli ai segnalatori di usare la scheda in versione elettronica in quanto più completa.

È inoltre possibile segnalare utilizzando il sistema web-based ''Vigifarmaco'' dal sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata.

In alternativa, l'operatore sanitario o il cittadino possono inviare la segnalazione di sospetta reazione avversa direttamente al Titolare AIC del medicinale sospetto.

Tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ricevute in qualsiasi formato e da qualsiasi segnalatore devono essere gestite dai RLFV.

Il CRFV effettua attività di supporto ai RLFV nella gestione delle segnalazioni. In caso di transitoria difficoltà organizzativa delle strutture sanitarie locali dovuta ad esempio a carenza/assenza straordinaria del RLFV , il CRFV fa fronte all'attività di gestione delle segnalazioni delle strutture stesse in modo trasparente e assicurando la tracciabilità dei vari interventi effettuati.

Gli inserimenti delle segnalazioni in RNF, così come le loro validazioni in Vigifarmaco, vanno effettuati, previa verifica della congruità delle informazioni e della completezza dei dati forniti dal segnalatore, **entro 7 giorni** dalla data di ricevimento della scheda di segnalazione da parte del RLFV della struttura sanitaria d'appartenenza del segnalatore, così come previsto dall' art 22

comma 5 del DM 30 aprile 2015. La data di ricevimento va riportata in Rete nel campo "Data Ricezione" nella cartella "Segnalatore". Questo campo deve essere sempre compilato indicando la data nella quale il RLFV è venuto a conoscenza della segnalazione.

Il rispetto della tempistica è necessario anche per consentire l'invio ad EV della segnalazione nei tempi previsti dalla normativa europea (15 giorni per le segnalazioni con reazioni gravi e 90 giorni per quelle non gravi).

Le schede cartacee di segnalazione in originale devono essere conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute, e, se richiesto, inoltrate in copia all'AIFA, alla regione di appartenenza o al Centro Regionale individuato dalla regione, nei tempi e con le modalità da loro indicate (art 22 comma 6 DM 30 aprile 2015). Al fine dell'inserimento in RNF vanno fatte alcune precisazioni:

- Vanno inserite in RNF tutte le segnalazioni spontanee, le segnalazioni provenienti da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV attiva o relative a casi osservati nell'ambito di uso compassionevole e ''named patient program''. Le segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica non devono essere inserite in RNF ma ad esse si applicano le disposizioni del DLgs 24 giugno 2003 n 211 e successive modificazioni.
- Prima dell'inserimento in RNF di una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa si deve verificare che la scheda non sia stata già acquisita tramite la funzione di re-routing, questa verifica è importante per evitare di generare duplicati all'interno della rete e di conseguenza in Eudravigilance.
- Vanno inserite in rete solo le segnalazioni valide. Infatti, in accordo alle GVP modulo VI Rev 2, per considerare valida una segnalazione devono essere presenti 4 requisiti minimi: un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa ed un farmaco sospetto.
    1. Segnalatore identificabile: qualifica, nome e cognome e, se non sono presenti, almeno l'informazione sul numero di telefono o indirizzo email o indirizzo completo.
    2. Paziente: almeno un'informazione riguardante: il sesso, età o la data di nascita.
    3. Reazione avversa: almeno un evento avverso (sintomo o diagnosi) occorso al paziente ritenuto dal segnalatore potenzialmente correlabile al trattamento farmacologico.
    4. Farmaco sospetto: medicinale o principio attivo

Non sono quindi considerate valide, ad esempio, le segnalazioni che riportano nel campo "Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi":

1. Reazione avversa non specificata
2. Ospedalizzazione o morte (tranne la morte improvvisa)
3. Nessuna reazione avversa

Questi concetti vanno tenuti presente perché la nuova legislazione ha esteso l'ambito di interesse alle reazioni che si osservano a seguito di abuso, misuso, errore terapeutico, sovradosaggio ed esposizione professionale. Può dunque arrivare una segnalazione di abuso od errore, ma in assenza di una specifica reazione che si sospetta correlata al medicinale assunto la scheda non va inserita in rete; tali situazioni vanno comunicate ad AIFA (preferenzialmente via e-mail o fax) soprattutto se lo stesso errore si ripresenta più volte in quanto potrebbero determinare rivalutazioni delle informazioni o del confezionamento del prodotto.

Va tuttavia tenuto presente che pur essendo i quattro elementi minimi su indicati (almeno un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa ed un farmaco sospetto) sufficienti per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio, difficilmente questi elementi da soli consentiranno 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, tali informazioni vanno rapidamente acquisite ed inserite in rete attraverso la funzione di ''aggiornamento'' della scheda al fine di consentire un'appropriata valutazione.

Infine va sempre tenuto in considerazione quanto previsto dall'art 28 CAPO V del Regolamento d'esecuzione (UE) 520/2012 in merito al contenuto dei rapporti di sicurezza su casi individuali (allegato 1).

5. Tipologia di segnalazioni da inserire in RNF

Segnalazioni spontanee

Per segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa a medicinali ad uso umano, si intende, una "Comunicazione non sollecitata che descrive una o più sospette reazioni avverse in un paziente che ha ricevuto uno o più farmaci al di fuori di uno studio o di una sistema di raccolta di dati organizzato" (GVP Annex 1 - Rev. 4).

Segnalazioni da studi

Oltre alle segnalazioni spontanee possono essere inserite in RNF, con le dovute precisazioni, le segnalazioni provenienti da segnalazioni da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV e da uso compassionevole e usi speciali.

L'informazione del tipo di segnalazione deve essere inserita in RNF utilizzando l'apposito campo (Tipo segnalazione) che prevede tre opzioni: spontanea, da studio o altro. Solo l'opzione da studio prevede due ulteriori specifiche: da usi individuali (uso compassionevole, named patient basis), e non interventistico. La voce altro, prevista dagli standard E2B, si riferisce per lo più ai casi di letteratura in cui non è chiaro se il caso descritto provenga da uno studio o da una segnalazione spontanea, pertanto non è un'opzione di inserimento per i responsabili locali di FV e per i CRFV.

La maggior parte dei progetti di FV attiva e delle sorveglianze messe in atto con l'utilizzo dei fondi per la FV attiva, basati sulla raccolta di dati da fonte primaria, è assimilabile a studi non interventistici in quanto riferiti a medicinali usati in accordo alle condizioni dell'autorizzazione, nella comune pratica clinica e senza aggiuntive procedure diagnostiche o di monitoraggio dei pazienti.

Tutte le sospette reazioni avverse rilevate da fonti primarie durante lo svolgimento di studi non interventistici (inclusi i progetti di farmacovigilanza attiva, siti sentinella, monitoraggio intensivo, Registri) dovranno seguire la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a farmaci e vaccini, nel rispetto delle modalità previste dalla normativa vigente (DM 30 aprile 2015). Tuttavia i progetti/gli studi/le sorveglianze si differenziano tra loro per disegni ed obiettivi, comportando una diversa gestione delle segnalazioni raccolte che dovrebbe essere specificata già in partenza nel progetto/protocollo. Si precisa pertanto quanto segue:

1) **progetti di FV attiva che non prevedono lo studio di farmaci specifici/classi di farmaci o di reazioni specifiche, sono condotti senza raccolte sistematiche dei dati (ad esempio questionari, survey) e sono raccolti senza un intervento attivo (compilazione della segnalazione) da parte di un monitor** con obiettivi di sensibilizzazione al reporting: le segnalazioni provenienti da tali progetti sono da considerare come segnalazioni spontanee e come tali vanno gestite anche quando si riferiscono ad una fascia di popolazione nel suo complesso (età pediatrica, anziani etc) senza una selezione dei singoli pazienti. La segnalazione deve essere inserita in RNF come "**tipo segnalazione: spontanea**"

2) **studi post autorizzativi non interventistici con disegno basato sulla raccolta di dati primari direttamente dagli operatori sanitari o da un monitor dedicato (gli eventi di interesse sono raccolti quando si verificano durante lo studio) riferiti a farmaci specifici/classi di farmaci o a specifiche tipologie di reazioni**. Gli eventi avversi raccolti nello studio non identificati come sospette reazioni avverse a farmaci o vaccini non devono essere segnalati. Gli eventi identificati nello studio come sospette reazioni avverse a farmaci o vaccini dovranno invece essere trasmessi dai Centri operativi al RLFV della ASL di appartenenza e registrati in RNF. A tal riguardo si potrà verificare che:

   a) i **casi di reazioni avverse sospettate di essere correlate ai farmaci e vaccini in studio**. Tali segnalazioni sono da considerarsi **sollecitate,** pertanto dovranno essere trasmesse al Responsabile di FV della ASL di appartenenza indicando che si tratta di "**segnalazioni da studio**" e come tali andranno inserite in RNF, compilando il campo "tipo segnalazione" e scegliendo il valore "da studio" dal relativo menù a tendina; e successivamente la voce **''non interventistico''** (figura 2). Andrà inoltre inserito il nome dello studio non appena sarà disponibile il campo specifico e fino ad allora il nome dello studio potrà essere riportato nel campo "Descrizione del caso";

   b) **i casi di reazioni avverse sospettate di essere correlate a farmaci o vaccini diversi da quelli in studio** e in cui la reazione avversa non sia attribuibile ad una possibile interazione tra loro. Tali segnalazioni dovranno essere considerate **segnalazioni spontanee**, pertanto come tali saranno trasmesse al Responsabile di FV della ASL di appartenenza ed inserite in RNF.

Infine non è consentito l'inserimento in rete di segnalazioni provenienti da studi post autorizzativi non interventistici con disegno basato sull'uso secondario di dati che prevedono ad esempio la revisione di cartelle cliniche (anche quando vengano effettuati follow-up sui dati presenti nelle cartelle cliniche) o l'analisi di cartelle cliniche elettroniche.

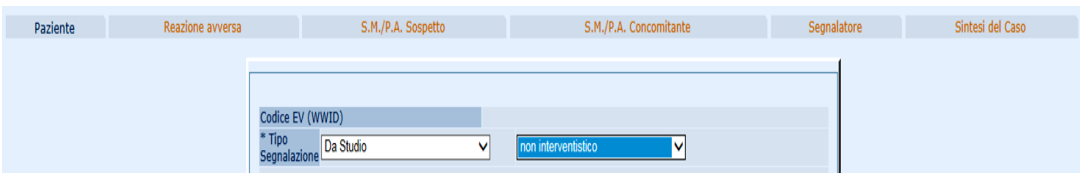

Figura 2. Tipologia delle segnalazioni in RNF

Segnalazioni da uso compassionevole o Named Patient Programme

Nel caso in cui il medicinale sia usato ai sensi della legge 648/96 o del DM 07 settembre 2017 o di altri usi speciali, al momento dell'inserimento della scheda nella RNF, il RLFV dovrà compilare il campo "tipo segnalazione" scegliendo il valore "da studio" dal relativo menu a tendina e successivamente specificare che si tratta " da usi individuali (uso compassionevole, named patient basis)".

Nella RNF non devono essere inserite segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico.

6. Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa

L'inserimento in rete delle schede di segnalazione viene effettuato attraverso la compilazione delle cartelle mostrate nella figura 3 e descritte nel paragrafo seguente.

Figura 3 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF

Possono sussistere alcune discrepanze tra i campi previsti per la compilazione on line in RNF rispetto a quelli della scheda cartacea/elettronica, per cui non è possibile riportare tutte le singole voci previste in rete. In generale è importante ricordare che l'inserimento dei dati deve essere fatto in modo strutturato, nei campi e secondo formati ben definiti per permettere il recupero delle informazioni in fase di analisi e la trasferibilità di tutti i dati ad EV.

Compilazione cartelle:

6.1 Paziente

Vanno inserite le iniziali del nome e del cognome rispettivamente nell'unico campo (massimo 10 caratteri), il sesso, l'età o la data di nascita. Le altre informazioni inseribili sono il peso, l'altezza, e la settimana di gestazione.

Nel caso di reazione osservata in un bambino per effetto di un farmaco assunto in gravidanza,la procedura di compilazione dovrà seguire quanto descritto al paragrafo 6.8 della presente guida (casi particolari).

La sezione “Malattie o Interventi subiti in precedenza” è stata rinominata “Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/ predisponenti” che raggruppa sia le patologie e interventi subiti in precedenza dal paziente che le condizioni concomitanti e predisponenti alla reazione. In virtù di questa modifica è importante specificare, laddove note, le date d’inizio e fine malattia/intervento per determinare la cronologia degli eventi.

Selezionare il ‘’Si’’ dal menù a tendina nel campo ‘’Continuità’’ nel caso in cui una condizione/malattia sia presente al momento della segnalazione, il ‘’No’’ nel caso in cui sia riferita ad una condizione/malattia precedente del paziente e il ‘’Non Disponibile’’ se non si hanno informazioni a riguardo (figura 4).

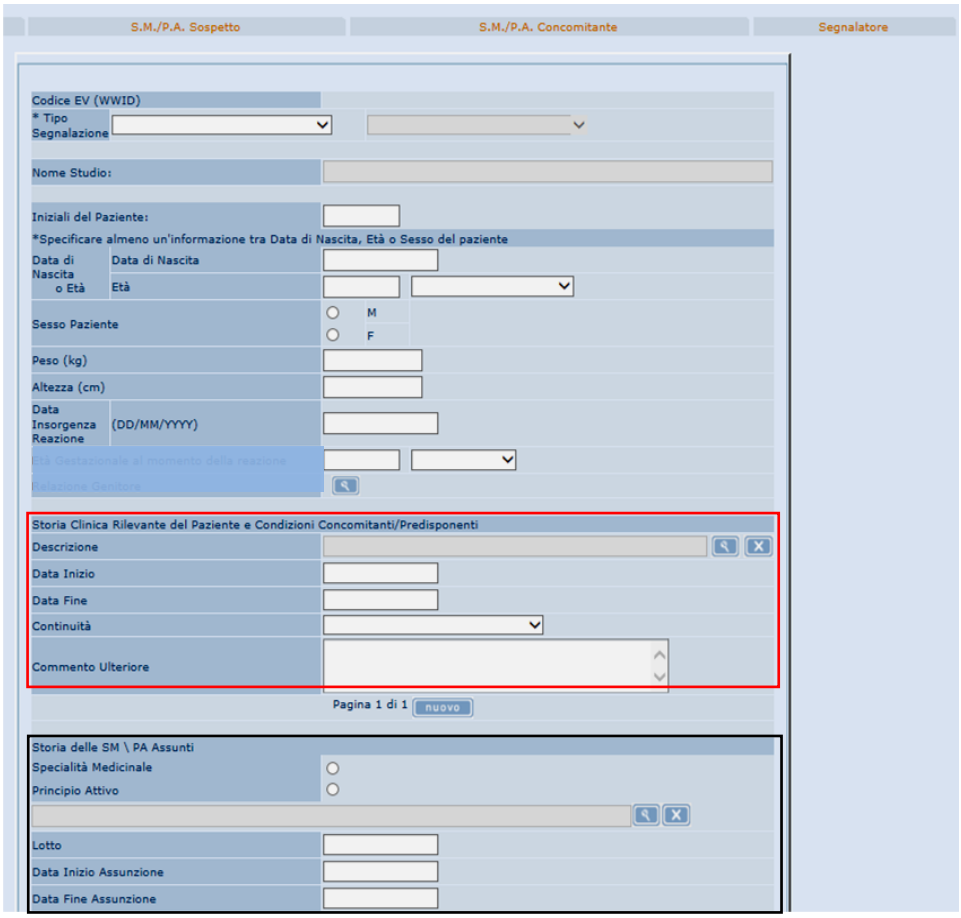

Figura 4 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella paziente.

Nella sezione “Storia delle SM\PA Assunti” vanno riportati i farmaci assunti in passato che non

sono considerati concomitanti (anamnesi farmacologica remota, in blu nella figura 4).

Per facilitare la distinzione tra i farmaci concomitanti (vedi pag 27) e quelli assunti in passato si consiglia di considerare come anamnesi farmacologica remota la terapia farmacologica utilizzata dal paziente almeno una settimana prima dell'insorgenza della reazione avversa.

6.2 Reazione avversa

Con la legislazione del 2010 è stata cambiata la definizione di reazione avversa, intesa ora come "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale". Ciò comporta un allargamento dell'ambito di applicazione della segnalazione spontanea, per cui potranno essere oggetto di segnalazione anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Nell'ambito della documentazione collegata alla nuova Normativa (GVP Annex I - Definitions) vengono definiti i seguenti termini:

- **Overdose:** si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto.
- **Uso off-label:** si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le condizioni di autorizzazione.
- **Misuso:** si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.
- **Abuso:** si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.
- **Esposizione occupazionale:** si riferisce all'esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale.

In base a tali definizioni e tenendo conto del fatto che nelle stessa GVP modulo VI Rev 2 viene anche precisato che l'errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali, appare chiaro che la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra misuso ed errore, almeno da un punto di vista teorico mentre da un punto di vista pratico questa distinzione può essere più complicata. Ci potrebbe essere una sovrapposizione di definizione anche tra overdose ed abuso; al riguardo va precisato che secondo le definizioni, l'abuso, a differenza dell'overdose, è comunque intenzionale.

In relazione al significato di off-label, va precisato che questa condizione riguarda l'uso del prodotto non in accordo con l'impiego autorizzato, non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma

anche nella via di somministrazione e nella posologia. Non possono essere considerati off-label i medicinali inseriti nell'elenco della legge n. 648/96 poiché questa autorizza l'erogabilità del farmaco da parte del SSN quando non vi è alternativa terapeutica valida (medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata).

Infine, si fa presente che non è richiesta la segnalazione di casi individuali di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abuso, misuso, uso off-label, errori terapeutici **non correlati** a una reazione avversa.

La cartella della reazione avversa è stata recentemente modificata aumentando a 12 il numero massimo di reazioni avverse compilabili (numero massimo di PT inseribili, figura 5).

Si specifica che dopo il 22 novembre 2017 il campo "azioni intraprese" è stato eliminato dalla cartella "Reazioni avverse" e inserito nella cartella "Farmaco sospetto" (vedi pag 25).

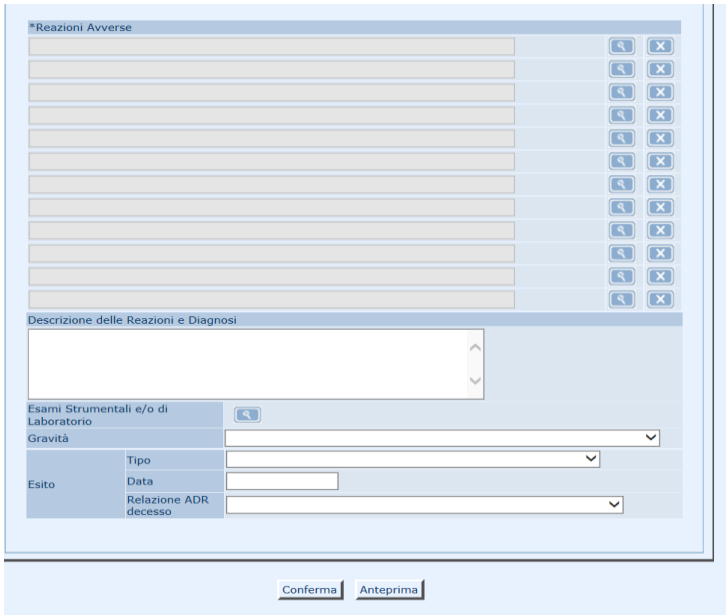

Figura 5 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella reazione avversa.

Codifica MedDRA delle reazioni avverse

Le reazioni avverse vanno riportate in rete nel campo testo ''Descrizione delle Reazioni e Diagnosi'', così come descritte dal segnalatore senza apportare modifiche o interpretazioni personali al testo. Vanno poi codificate attraverso la selezione dei termini appropriati dal Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Il MedDRA è il dizionario medico per le attività regolatorie ed è costituito dalla terminologia medica internazionale, elaborata nell'ambito del The International Council for Harmonisation of

Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Le corrette operazioni di codifica non possono prescindere dalla conoscenza delle regole di MedDRA per le quali si rimanda alla Guida Introduttiva rilasciata con ogni nuova versione ed al documento "MedDRA Term Selection POINTS TO CONSIDER" disponibile sul sito MSSO (https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation).

Tutte le reazioni descritte presenti nella scheda di segnalazione vanno codificate, a meno che facciano parte di una diagnosi già riportata nella scheda. Quindi, in presenza di una diagnosi con segni e sintomi si codificherà solo la diagnosi; nel caso siano presenti altri segni o sintomi non relativi a quella diagnosi questi segni o sintomi andranno codificati.

Particolare attenzione andrà prestata nell'inserire i dati di laboratorio e le unità di misura di riferimento.

Si ricorda che, ad eccezione della morte improvvisa o della SIDS (Sindrome della morte improvvisa del lattante), l'evento "morte" è un esito e non una ADR.

Non vanno codificate come reazioni avverse le patologie già in atto (da inserire nella sezione "Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/ predisponenti") a meno che la reazione sia proprio un aggravamento di tali patologie. In questo caso, se non è presente un termine specifico alla patologia va aggiunto il termine "aggravamento di patologia preesistente",

Tra le situazioni speciali meritano attenzione la mancanza di efficacia e/o progressione della malattia, i suicidi, i tentativi di suicidio e la morte improvvisa.

Attento giudizio clinico deve essere usato quando si considerano i casi di mancanza di efficacia. È importante innanzitutto stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale o di progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso. Se si ritiene che il medicinale abbia accelerato la progressione di malattia (come ad esempio nel caso di un aggravamento di una preesistente insufficienza renale a seguito dell'esposizione ad un farmaco nefrotossico), o che tale progressione sia intervenuta per inattesa inefficacia del medicinale stesso, entrambi i casi sono da considerarsi reazioni avverse e come tali devono essere segnalati (GVP Modulo VI Rev 2, VI.B.6.4).

In alcune circostanze, come nel caso di vaccini o di contraccettivi o di medicinali usati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita, è richiesta anche la raccolta e la registrazione in RNF di tutti i casi di mancanza di efficacia, a meno che il segnalatore non abbia espressamente dichiarato che essa era dovuta alla progressione di malattia e non correlata al medicinale.

Ad ogni modo ci possono essere delle situazioni in cui invece la segnalazione di mancanza di efficacia non è richiesta, come ad esempio nel caso di mancanza di efficacia di un antibiotico usato in modo non appropriato per il trattamento di una condizione di pericolo di vita. Tuttavia, la mancanza di efficacia terapeutica per un'infezione potenzialmente letale, che sembra essere dovuta allo sviluppo di un ceppo resistente di un batterio precedentemente considerato sensibile, deve essere segnalata.

Nel caso di mancanza di efficacia è opportuno codificare sia il PT ''Farmaco inefficace'' (''lack of effect'', MedDRA code 10013709) sia lo specifico termine MedDRA della reazione; ad esempio se la reazione "asma" o "crisi asmatica" si è verificata dopo somministrazione di un antiasmatico senza effetto terapeutico, è opportuno codificare sia "asma" o "crisi asmatica" che "efficacia farmaco inefficace". Infatti sarebbe difficilmente recuperabile nel database la reazione avversa asma come risultato di una mancanza di efficacia se "asma" o "crisi asmatica" fosse l'unico termine codificato.

Il tentativo di suicidio ed il suicidio, se segnalati al Responsabile di FV locale e connessi all'uso del medicinale, indipendentemente dalle modalità di utilizzo degli stessi, sono da inserire nella RNF in quanto la conoscenza di questi eventi potrebbe portare a valutazioni regolatorie. Se le informazioni inizialmente fornite per il caso non sono comprensibili, è necessario chiedere chiarimenti al segnalatore.

Per quanto riguarda la codifica va tenuto presente che:

- nel caso sia segnalato un sovradosaggio, non dare per scontato che il sovradosaggio sia un tentativo di suicidio. Codificare solo il termine appropriato "sovradosaggio";
- nei casi di autolesionismo che non fanno riferimento al suicidio o al tentativo di suicidio, codificare solo l'appropriato termine "autolesionismo";
- se è stato riportato nella scheda "tentativo di suicidio con esito fatale", codificare con il termine "suicidio riuscito".

Se all'interno della scheda nel campo reazione viene riportata "Morte improvvisa" la scheda è accettabile e inseribile, mentre se viene riportato solo l'esito "Morte" senza nessuna specifica è necessario ricontattare il segnalatore per capire quale sia stata la causa del decesso e se essa è correlata all'utilizzo del farmaco.

Esami Strumentali e/o di laboratorio

Cliccando il pulsante si aprirà una nuova sezione in cui sarà possibile inserire i risultati degli

esami di laboratorio (figura 6). Va ricordato che nel campo “Descrizione Esame” andrà riportata solo la denominazione dell’esame (ad esempio glicemia e non glicemia aumentata) riportando il valore del risultato nell’apposita sezione (figura 6).

Un’importante novità riguarda l’inserimento del sistema di descrizione delle unità di misura dei test di laboratorio secondo la nuova versione dello standard Unified Code for Units of Measure (UCUM) per le segnalazioni che arrivano dal re-routing di Eudravigilance mentre, per l’inserimento in RNF, verrà mantenuto il sistema di unità di misura utilizzato finora.

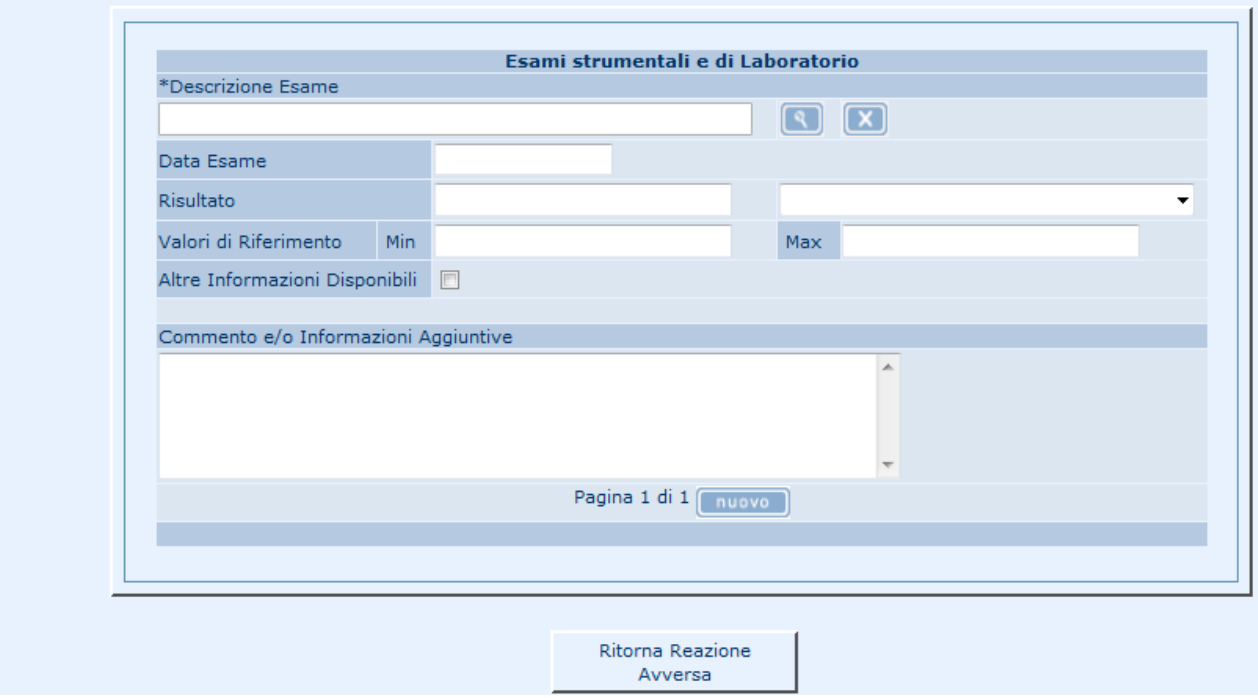

Figura 6 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, sezione reazione avversa - campo esami strumentali e di Laboratorio.

Gravità

La vigente normativa richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata in quanto, a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione elettronica delle schede alla banca dati Eudravigilance (EV). Le segnalazioni di ADR hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato. Il criterio di gravità non è stabilito su base soggettiva, per cui non hanno senso le affermazioni media gravità, gravità moderata ecc. Una reazione è definita grave quando:

- E’ fatale
- Ha provocato o prolungato l’ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente

- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

La reazione è grave anche quando:

a. riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato sul suo sito una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME Important Medically Event) reperibile all' indirizzo web: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000166.jsp#. I termini presenti nella lista IME sono riportati come Preferred Term (PT Name) nella terminologia MedDRA.
b. viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;
c. si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:
   - ✓ disturbi congeniti, familiari e genetici
   - ✓ neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)
   - ✓ infezioni e infestazioni.
   - ✓ trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale

Se il Responsabile di FV verifica che è presente uno dei criteri di gravità sopra indicati la segnalazione va inserita in RNF come grave, anche se il segnalatore ha riportato la reazione come non grave. Nel campo "Gravità" va selezionata in questi casi la voce "altra condizione clinicamente rilevante"ed il motivo del cambiamento deve essere indicato nel campo "Commento del sender" (cartella ''Sintesi del caso'') che in questo caso specifico corrisponde al commento del RLFV.

In caso di reazioni segnalate come gravi, la valutazione della gravità da parte del segnalatore non dovrà essere modificata , non è possibile infatti effettuare un downgrade da grave a non grave.

Nel caso in cui il RLFV non condivida la valutazione di gravità espressa dal segnalatore, non modificherà quanto riportato sulla scheda, ma potrà inserire la sua valutazione ed il motivo del cambiamento nel campo ''Commento del Sender'', sezione ''Sintesi del caso''. Il CRFV può cambiare la gravità (da non grave a grave) di una segnalazione, qualora siano presenti le condizioni sopra descritte.

L'accesso al Pronto Soccorso indica di norma una reazione che ha avuto una sua rilevanza clinica ed è per questo che va generalmente considerata alla pari della ospedalizzazione e quindi come criterio di gravità per la reazione.

Tuttavia è possibile indicare la scheda come non grave (preferibilmente dopo contatto con il segnalatore) se, dalle informazioni presenti sulla segnalazione, si evince in modo chiaro che

l'accesso al Pronto Soccorso era immotivato. In particolare, l'accesso al Pronto Soccorso **non** va considerato come ospedalizzazione se è presente **almeno uno** dei seguenti criteri :

1. mancato ricovero o proposta di ricovero;
2. nessun trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS;
3. permanenza del paziente in PS per un periodo inferiore alle 4 ore per tempi di attesa e non per necessità di trattamento e/o osservazione.

Esito: va ricordato che le voci selezionabili a proposito della "relazione ADR decesso" si riferiscono sempre a un decesso, pertanto vanno selezionate solo per un esito fatale.

6.3 SM/PA sospetto

In RNF è possibile inserire il medicinale per nome commerciale o per principio attivo tuttavia è **fortemente raccomandato** 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).* Se il farmaco sospetto è un vaccino, oltre al numero di lotto è rilevante ottenere ed inserire nel campo ''Descrizione del Caso'' anche le seguenti informazioni numero di dose (I, II III) e/o di richiamo, l'ora della somministrazione.. Nel caso di medicinali equivalenti si raccomanda di riportare anche il nome dell'azienda farmaceutica, pertanto andrà selezionato il medicinale dalla lista specialità medicinale e non dalla lista principio attivo (pa).

Il nome commerciale del medicinale sospetto andrà selezionato in base alle informazioni in possesso (forma farmaceutica, dosaggio, etc.) all'interno della lista presente nella sezione ''S.M./P.A. Sospetto'' (figura 7).

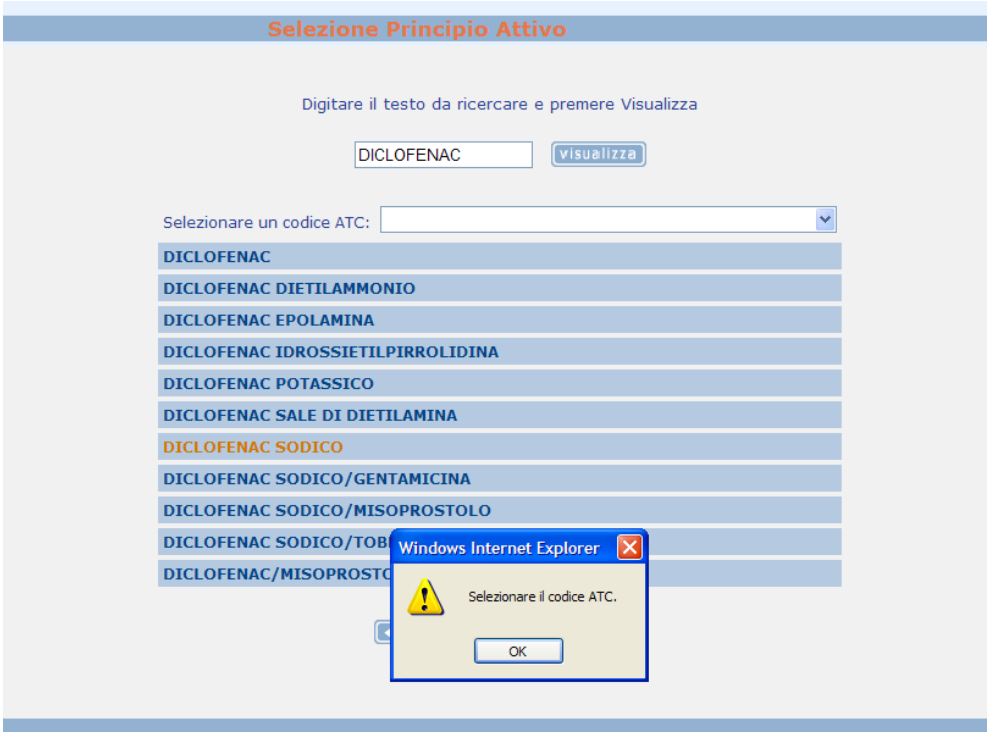

Figura 7 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella "S.M./P.A. Sospetto".

Nel caso in cui il medicinale indicato dal segnalatore non si trovi nella lista si dovrà procedere inserendo il corrispondente PA con relativo codice ATC.. Successivamente andrà riportato nel campo "Descrizione del caso", presente nella cartella " Sintesi del caso", il nome completo del specialità medicinale riportato così come indicato nella scheda di segnalazione.

Il segnalatore può in alternativa aver indicato solo il PA e poiché uno stesso PA può essere presente in medicinali appartenenti a diverse classi ATC sarà necessario selezionare l'ATC sulla base delle informazioni riportate sulla scheda (forma, dosaggio, indicazione terapeutica). Se le informazioni riportate non sono indicative per la scelta, va selezionata la classe ATC più importante (somministrazione sistemica) per quel PA. (figura 8).

Figura 8 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella "S.M./P.A. Sospetto".

Nel caso in cui nella lista della Banca Dati del Farmaco dell'AIFA non sia presente nemmeno il principio attivo (come potrebbe capitare nel caso di alcuni farmaci omeopatici) si dovrà contattare l'AIFA (farmacovigilanza@aifa.gov.it) per richiederne l'inserimento.

Se nella scheda di segnalazione è stato indicato solo il principio attivo che corrisponde ad un'unica specialità medicinale in commercio in Italia si dovrà inserire comunque il principio attivo in quanto il medicinale potrebbe non essere quello autorizzato in Italia ma essere stato importato o acquistato direttamente all'estero dal paziente.

Si dovrà selezionare il principio attivo e con il relativo codice ATC sulla base delle informazioni riportate sulla scheda (forma, dosaggio, indicazione terapeutica).Qualora si tratti di un medicinale importato dall'estero dovrà essere specificato nel campo "descrizione del caso" della sezione "Sintesi del caso".

Un caso particolare è quello relativo alle segnalazioni di sospette reazioni avverse ad allergeni e radiofarmaci, in quanto non ancora presenti nell'anagrafica della RNF. Pertanto, non essendo possibile inserire queste segnalazioni nella RNF e, quindi, procedere al trasferimento automatico dei dati dalla RNF ad EV, i RLFV possono trasmettere copia della segnalazione alla Azienda titolare di AIC che provvederà a inserire la segnalazione direttamente in EV.

“Attribuzione d’ufficio”

L’opzione “Attribuzione d’ufficio” è utilizzabile quando, ad esempio per terapie croniche, non si conosce l’esatta data di inizio della terapia che quindi viene attribuita d’ufficio in base a tutte le informazioni presenti nella segnalazione. Le date riportate dal segnalatore sia nella cartella “SM/PA sospetto” sia in quella “SM/PA concomitante” vanno sempre verificate per valutare eventuali incongruenze. Se necessario va ricontattato il segnalatore.

Qualora venisse segnalato solo il mese dell’inizio della terapia andrà riportato il primo giorno del mese cliccando poi la voce “attribuzione d’ufficio”. Nel caso in cui mancasse anche l’indicazione del mese (es. nel caso di terapie iniziate diversi anni prima) andrà riportato il 1 gennaio dell’anno indicato dal segnalatore, sempre cliccando la voce “attribuzione d’ufficio”;

“Azioni intraprese” rispetto all’utilizzo del farmaco sospetto

E’ stata inserita una nuova funzione “azione intraprese” nella cartella “SM/PA sospetto” con un apposito menù a tendina da cui è possibile selezionare 6 differenti opzioni (figura 9) .

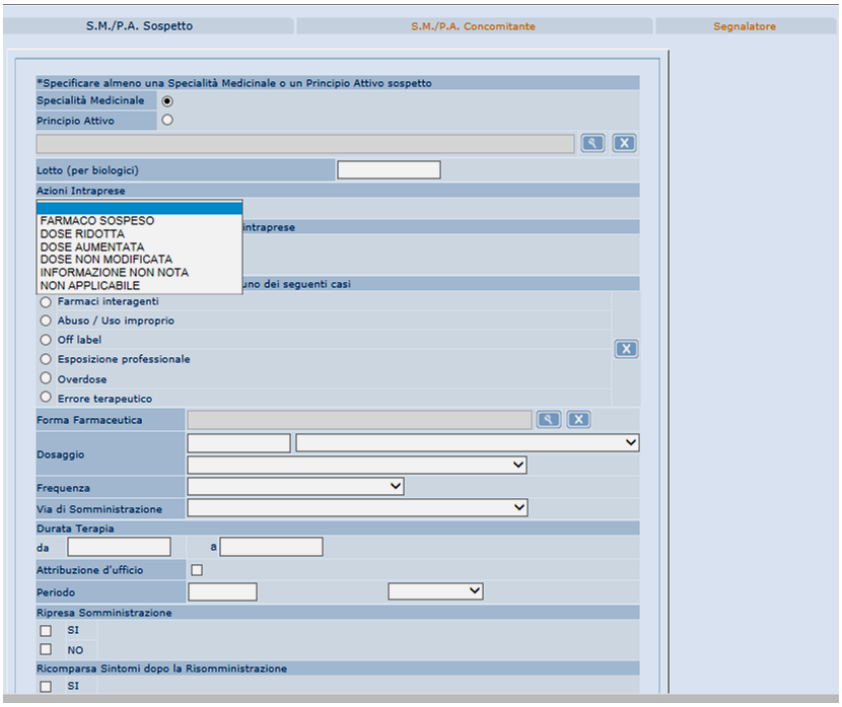

Figura 9 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella “S.M./P.A. Sospetto”, campo “azioni intraprese”.

La compilazione di questo campo è necessaria perché insieme all’esito della reazione contribuisce alla valutazione del dechallenge.

Interazione, abuso, off-label, errore terapeutico, misuso, sovradosaggio, esposizione professionale

Il segnalatore può riportare nella scheda di segnalazione (campo 7 della scheda in formato elettronico) se la reazione osservata deriva da: interazione, abuso, off label, errore terapeutico, misuso, overdose, esposizione professionale. Un’interazione avviene quando la somministrazione contemporanea di due o più farmaci porta ad un potenziamento o ad un antagonismo degli effetti di un farmaco da parte di un altro o, occasionalmente, alla comparsa di reazioni indesiderate.

Per le definizioni abuso, off label, errore terapeutico, misuso, overdose, esposizione professionale si rinvia alla sezione ’reazione avversa’.

Nell’inserimento dei casi descritti sopra andrà selezionata in RNF una delle opzioni elencate nel campo ‘Le reazioni avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi’(figura 10). Nell’elenco le voci abuso e misuso (uso improprio) sono associate nello stesso item.

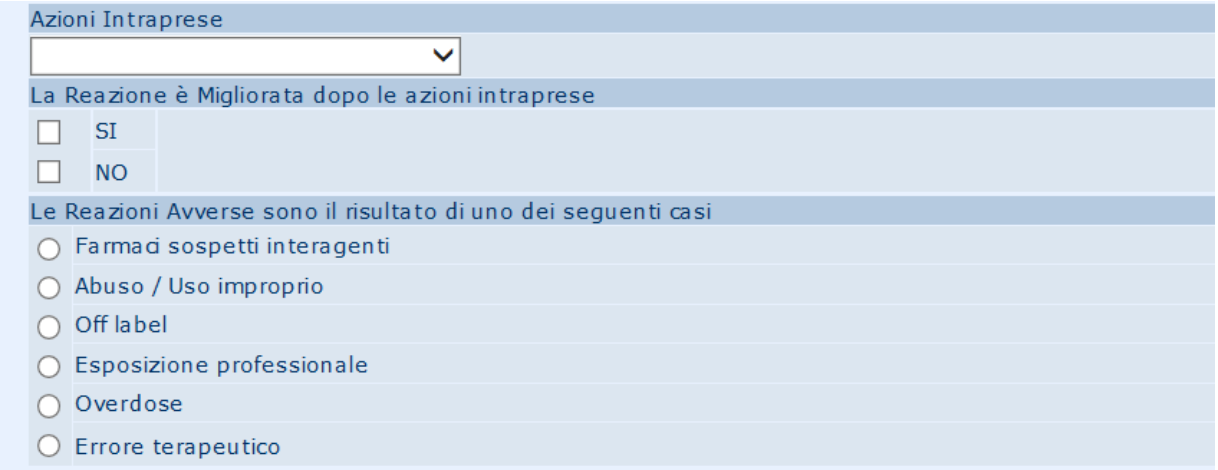

Figura 10 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella "S.M./P.A. Sospetto", campo "Le reazioni avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi".

Nel caso in cui, da quanto riportato nella scheda, si rilevi una di queste condizioni, il RLFV potrà inserirlo anche se non espressamente indicato dal segnalatore. Ad esempio, se nella descrizione della reazione venisse riportato "interazione tra aspirina e warfarin con melena", andrà selezionato ''farmaci sospetti interagenti'' nel campo "Le reazioni avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi". Viceversa, se il campo è stato compilato nella scheda di segnalazione (campo 7 della scheda elettronica), nella codifica della reazione avversa andrà aggiunto anche il corrispondente termine MedDRA (overdose, abuso, uso off-label, misuso, errore terapeutico o esposizione professionale).

Si ricorda che non è richiesta la segnalazione di casi di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abuso, misuso, uso off-label, errori terapeutici non correlati a una reazione avversa.
La sezione specifica per l'inserimento delle informazioni relative all' errore terapeutico è stata eliminata. Si raccomanda, tuttavia, di riportare tutte le informazioni in proprio possesso nel campo ''Descrizione del Caso'' (es. eventuale descrizione dettagliata dell'errore, sintomi, eventuali esami di laboratorio rilevanti, terapia effettuata dal paziente, fattori che hanno favorito l'errore terapeutico ed eventuali sostanze che hanno potuto interferire con il metabolismo (alcool, fumo, sostanze d'abuso, medicine alternative, alimenti etc)).

6.4 SM / PA Concomitante

La compilazione della cartella “S.M. / P.A. Concomitante” fornisce informazioni utili per la valutazione del caso e per la valutazione del nesso di causalità in quanto può indicare la presenza di cause alternative al farmaco sospetto nel determinare la reazione avversa (figura 11).

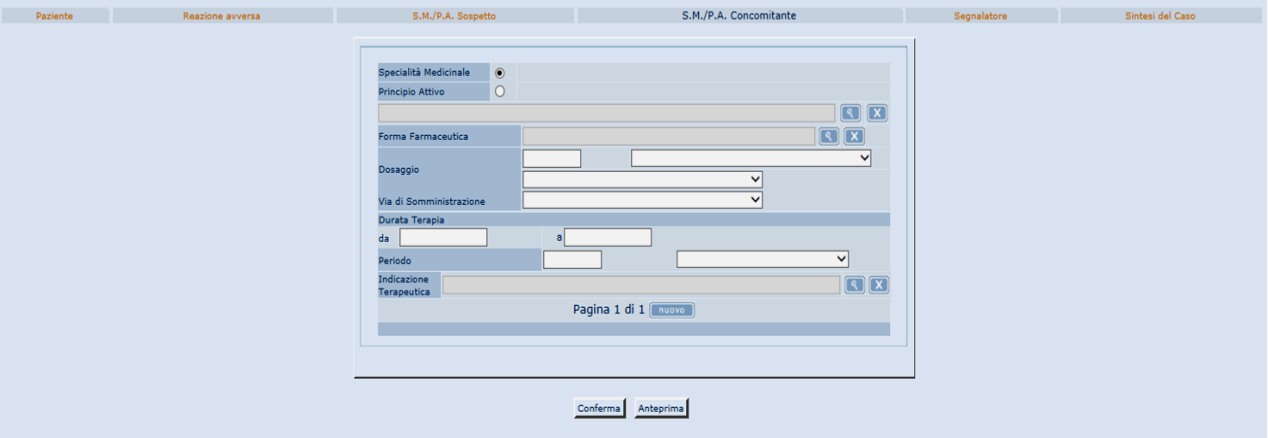

Figura 11 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, sezione ‘SM / PA Concomitante’.

Sono per definizione concomitanti tutti i farmaci che sono assunti dal paziente al momento dell’insorgenza della reazione avversa e che non sono ritenuti responsabili della reazione stessa. Per facilitare la valutazione del nesso di causalità viene in genere consigliato al segnalatore di inserire tra i farmaci concomitanti anche quelli sospesi fino a circa una settimana prima dell’insorgenza della reazione.

Talvolta il segnalatore riporta anche farmaci assunti in passato (anamnesi farmacologica remota), informazione che può essere comunque molto utile nella valutazione di quanto segnalato. All’interno della RNF i farmaci assunti in passato vanno riportati nella sezione “Storia delle SM\PA Assunti” che si trova nella cartella “Paziente”.

Condizioni concomitanti predisponenti

L’intera cartella “Condizioni concomitanti predisponenti” è stata rimossa. L’informazione relativa alle condizioni concomitanti e predisponenti del paziente andrà inserita direttamente nella cartella Paziente nel nuovo campo denominato ‘’Storia Clinica Rilevante del Paziente e Condizioni Concomitanti/Predisponenti’’.

6.5 Altre sostanze utilizzate

Tutte le informazioni relative ad altre sostanze utilizzate dal paziente, come ad esempio nutraceutici o altre tipologie di prodotti, e non codificabili nella sezione SM/PA medicinale sospetto o SM/PA medicinale concomitante, andranno inserite nel campo "Descrizione del caso''. In particolare, andrà specificato:

- Prodotto (specificare la denominazione e la composizione come riportata in etichetta)
- Qualifica della sostanza
- Se la reazione è migliorata dopo la sospensione della sostanza (dechallenge)
- Dosaggio, frequenza di somministrazione, durata della terapia
- Motivo di assunzione sostanza
- Eventuali osservazioni

6.6 Segnalatore

Gli utenti possono specificare all'interno della scheda di reazione avversa, nella sezione del "Segnalatore", i dati informativi relativi alla fonte primaria, al receiver e al sender (figura 12):

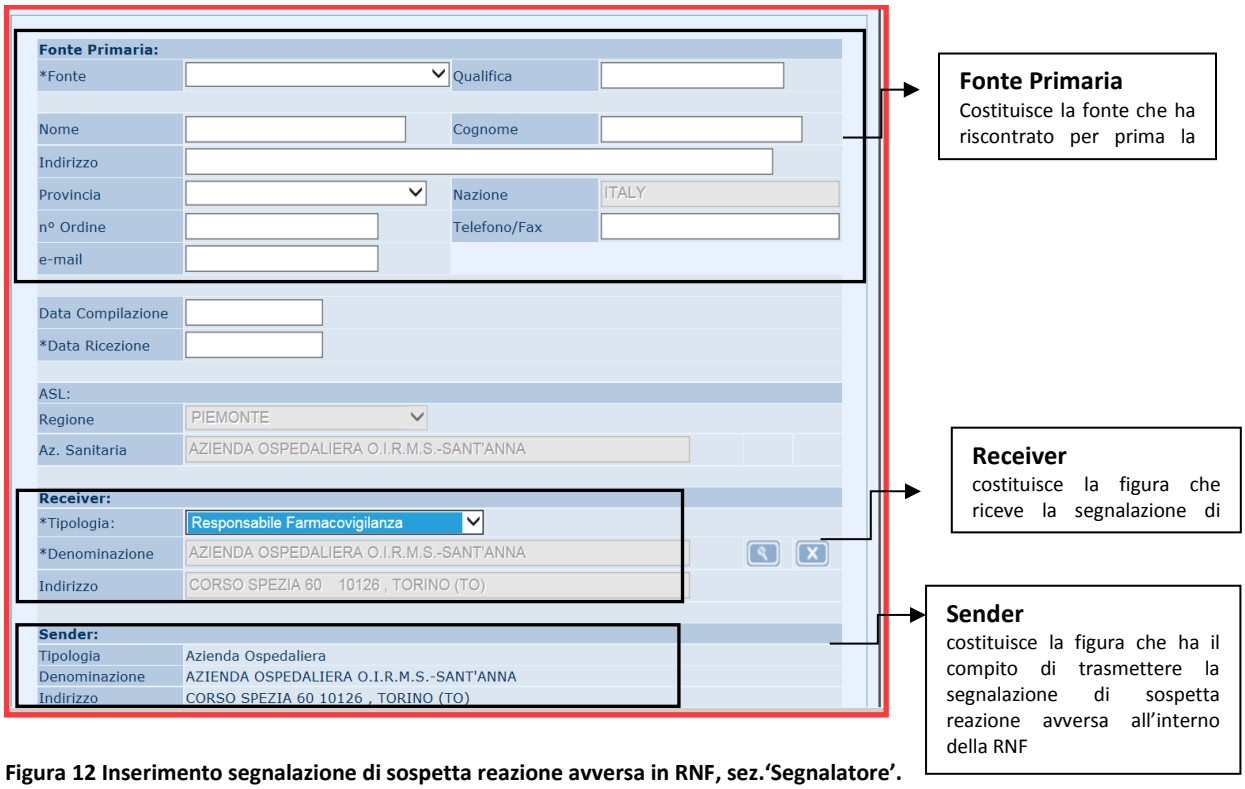

Figura 12 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, sez.'Segnalatore'.

Fonte primaria

Nella sottosezione relativa alla fonte primaria dovrà essere selezionato il valore corrispondente al soggetto che per primo ha riscontrato la reazione avversa e che quindi fa la segnalazione. Il menu a tendina del campo "fonte" è stato modificato raggruppando per macro categorie le precedenti voci (figura 13):

- **Medico** (che raggruppa le qualifiche di medico di medicina generale, medico ospedaliero, dentista, pediatra, specialista)
- **Farmacista**
- **Altro operatore sanitario** (infermiere, centro antiveleno e altre figure professionali)
- **Avvocato**
- **Paziente/Cittadino o altra figura professionale non sanitaria** (paziente/cittadino)

Dal 22 novembre 2017 sono state rimosse le voci ''letteratura'' e "azienda farmaceutica" perché in adeguamento alle nuove disposizioni europee le segnalazioni provenienti da queste fonti saranno inserite direttamente in Eudravigilance.

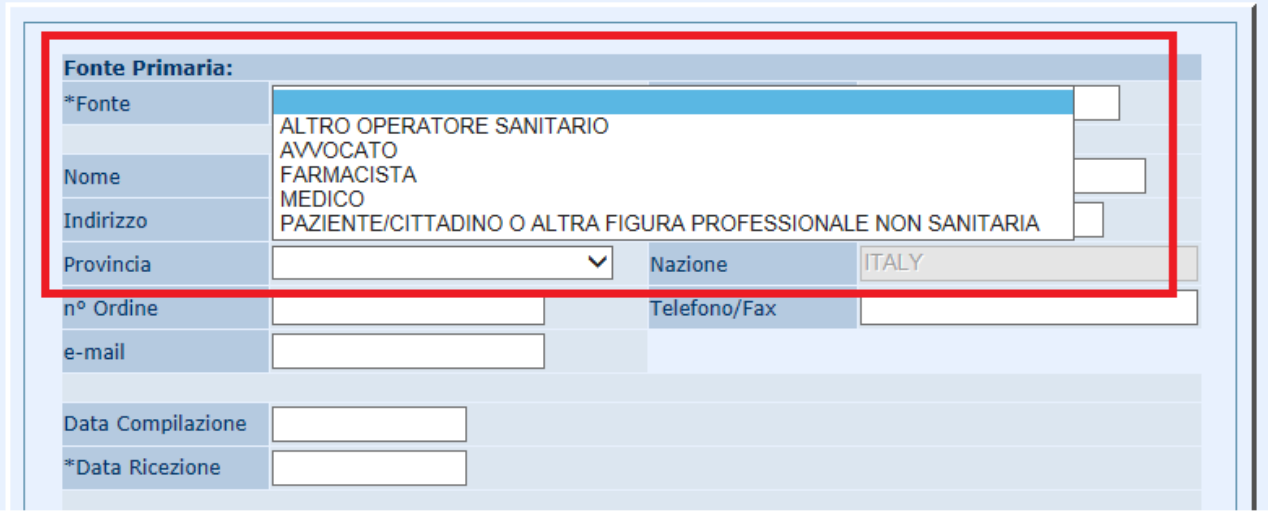

Figura 13 Inserimento segnalazione di sospetta reazione avversa in RNF, cartella ”Segnalatore”

La data in cui il RLFV viene a conoscenza della segnalazione andrà riportata nel campo “Data Ricezione”. Questo campo è obbligatorio e deve sempre essere compilato in quanto necessario per stabilire da parte del CRFV e di AIFA la tempistica di gestione della scheda da parte dell’RLFV che deve essere in linea con i tempi previsti (7 giorni) al fine di consentire l’invio ad Eudravigilance nei tempi richiesti dalla normativa europea.

Receiver

Per "receiver" si intende quel soggetto che riceve la segnalazione di sospetta reazione avversa dalla fonte primaria.

La sottosezione relativa al receiver è composta da tre campi informativi (figura 14).

Figura 14 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, cartella Segnalatore, sottosezione relativa al receiver.

- **Tipologia:** costituisce la tipologia di receiver (AIFA, Azienda Farmaceutica, Centro Regionale, Responsabile Farmacovigilanza).
- **Denominazione:** il campo non è editabile e viene preimpostato automaticamente dal sistema con la denominazione della struttura selezionata dopo aver effettuato la ricerca attraverso l'uso del pulsante
- **Indirizzo**: il campo non è editabile e viene preimpostato automaticamente dal sistema con l'indirizzo della struttura selezionata dopo aver effettuato la ricerca attraverso l'uso del pulsante

Selezionando come tipologia del receiver il valore "**Responsabile Farmacovigilanza**", o "**Centro Regionale**" il sistema preimposta i campi "Denominazione" e "Indirizzo" con i dati informativi delle strutture di riferimento (figura 15).

Figura 15 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, cartella Segnalatore, sottosezione relativa al receiver.

Sender

Per "sender" si intende quel soggetto che, a fronte di una segnalazione di sospetta reazione avversa, ha il compito di trasmettere la segnalazione di sospetta reazione avversa all'interno della RNF.

La sottosezione relativa al sender è composta dai seguenti campi informativi (figura 16):

- **Tipologia**: costituisce la tipologia del sender. Il valore viene sempre preimpostato con il valore "Azienda Sanitaria Locale" o "Azienda Ospedaliera" o "IRCSS", in funzione del profilo associato all'utenza di login. Il campo non è editabile.
- **Denominazione:** contiene la denominazione della struttura a cui appartiene l'utenza. Il campo non è editabile.
- **Indirizzo:** contiene l'indirizzo della struttura a cui appartiene l'utenza. Il campo non è editabile.
- **Responsabile:** contiene il nome e il cognome del responsabile della farmacovigilanza della struttura a cui appartiene l'utenza. Il campo è editabile.

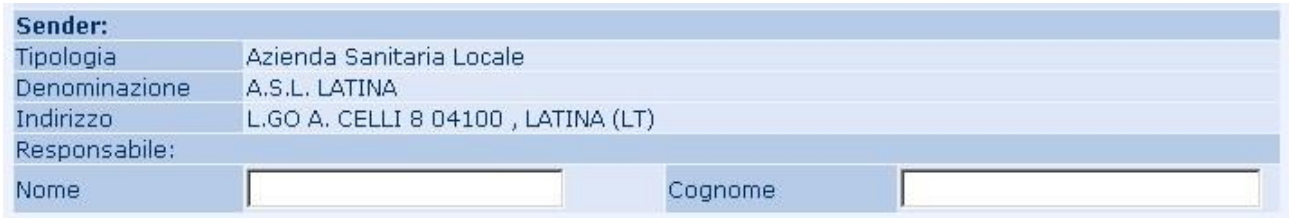

Figura 16 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, cartella Segnalatore, sottosezione relativa al sender.

La scheda di segnalazione prevede il campo con la firma del segnalatore. Considerato, tuttavia, che la scheda può essere inviata in formato elettronico, la **firma non è di fatto considerata vincolante per l'inserimento**. Tuttavia, il segnalatore deve essere identificabile (Nome, cognome, indirizzo, etc.) per poter essere contattato se necessitano chiarimenti o informazioni aggiuntive. Non sono accettabili schede anonime.

6.7 Sintesi del caso (ex Follow-up)

La sezione Follow up è stata rinominata ‘’Sintesi del caso’’ e strutturata in 3 campi di testo libero (figure 17-19):

- Descrizione del caso (max 8000 caratteri)

Figura 17 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, cartella “Sintesi del caso”, sottosezione “Descrizione del caso”.

- Commento del segnalatore (max 2000 caratteri)

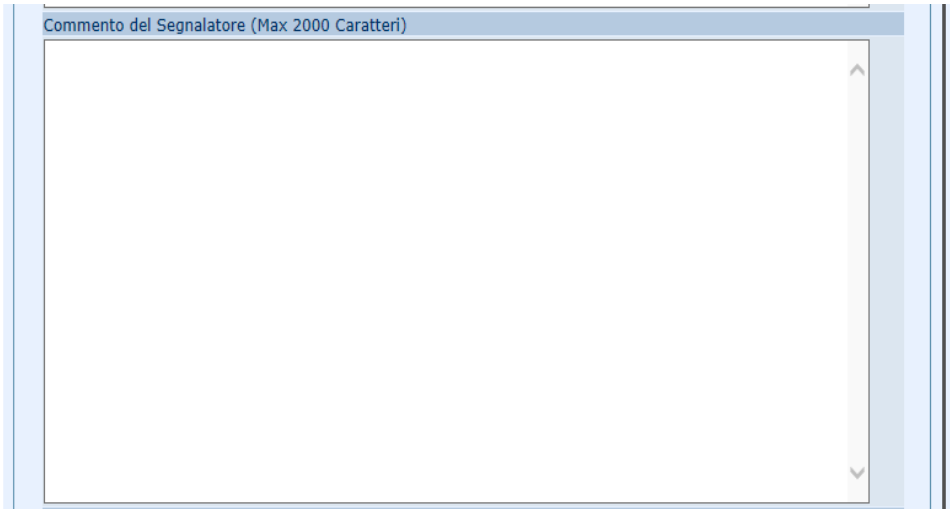

Figura 18 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, cartella “Sintesi del caso”, sottosezione “Commento del segnalatore”.

- Commento del sender (max 500 caratteri)

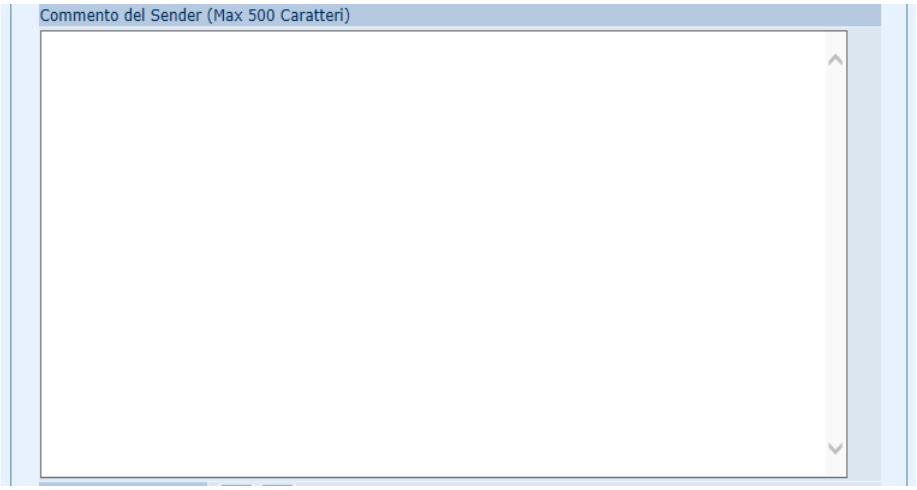

Figura 19 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, cartella "Sintesi del caso", sottosezione "Commento del sender".

Descrizione del caso

In questo campo andranno inserite le informazioni iniziali e di follow up relative al decorso clinico del paziente, le misure terapeutiche impiegate, l'esito e informazioni addizionali rilevanti ai fini della valutazione del caso.

Dovrà essere sempre specificato se le informazioni acquisite siano relative a informazioni di follow-up (in modo da distinguerle). A tal fine, le informazioni dovranno essere inserite specificando le rispettive date:

Informazioni iniziali - GG/MM/AAAA

Informazioni follow-up - GG/MM/AAAA

Tutte le informazioni successive alle informazioni iniziali potranno essere inserite tramite la funzione di ''aggiornamento'' della scheda descritta di seguito in questo documento (al paragrafo 8).

Le schede inserite in RNF da più di 12 mesi non potranno più essere modificate dal RLFV tranne che nel campo "Descrizione del caso" che rimane quindi l'unico campo aggiornabile. Il RLFV potrà comunque chiedere la modifica degli altri campi all'AIFA.

Richieste di informazioni di aggiuntive (follow-up) sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF

L'aggiornamento di una scheda già inserita in RNF si rende necessario per acquisire ulteriori informazioni, specialmente se significative, ai fini della valutazione scientifica dei casi (monitoraggio di eventi di particolare interesse, esiti di esposizione durante la gravidanza, decesso, casi che riportano nuovi rischi o cambiamenti in relazione ad un rischio già noto) o per permettere di risalire al Titolare AIC, identificando il numero di lotto e la denominazione completa del medicinale stesso in caso di medicinali biologici o vaccini.

Tali informazioni possono essere inserite a seguito di specifiche richieste da parte delle Aziende o di AIFA oppure su iniziativa del RLFV o del CRFV. Il RLFV dovrà fare riferimento al CRFV nel caso di follow-up che richiedono il coinvolgimento di più strutture della stessa regione.

Le informazioni di follow-up vanno inserite in RNF quanto prima possibile, in particolare entro **7 giorni** dal ricevimento di segnalazioni con reazioni avverse ad esito fatale. È inoltre importante documentare quando sono stati richiesti gli aggiornamenti al segnalatore, gli eventuali solleciti (es. in data GG/MM/AAAA è stato contattato il segnalatore per richiedere il risultato dell'esame di laboratorio; in data GG/MM/AAAA inviata e-mail di sollecito al segnalatore in merito all'informazione richiesta) e quando le informazioni sono state ricevute. Ogni variazione apportata alla scheda di segnalazione sarà trasmessa ad Eudravigilance.

Le segnalazioni provenienti da Eudravigilance non potranno essere aggiornate o eliminate da parte degli RLFV.

Si fa presente che con le nuove disposizioni le segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF saranno rese disponibili alle Aziende farmaceutiche titolari dell'AIC dei farmaci sospetti per il tramite del database Eudravigilance.

Inoltre, nonostante la richiesta dei follow-up per tutte le segnalazioni registrate nella RNF non sia più prevista come attività di routine da parte delle Aziende farmaceutiche, qualora il titolare AIC ritenesse rilevanti e necessarie informazioni aggiuntive queste potrebbero essere richieste per il tramite del RLFV (vedere "*Precisazioni AIFA su: Richieste di informazioni di aggiuntive (follow-up) sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)*").

Al riguardo si ricorda che il Decreto Ministeriale 30 Aprile 2015 recita all'articolo 23 comma 7 *"….Per le segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di*

farmacovigilanza i titolari dell'AIC fanno riferimento alle persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore per la raccolta delle informazioni nell'ambito del follow-up….".

Commento del segnalatore

È un campo di testo libero dove è opportuno inserire la valutazione del segnalatore in merito alla diagnosi, alla valutazione del nesso di causalità o altre questioni ritenute rilevanti.

Commento del sender

È un campo di testo libero dove inserire l'eventuale valutazione del caso da parte del sender (RLFV/CRFV) ed eventuali opinioni divergenti in merito alla valutazione fatta dal segnalatore.

Inserimento di allegati in RNF

Si ricorda che nelle informazioni inserite è importante rispettare le norme sulla privacy. Nel caso in cui venga fornito dal segnalatore un documento (es. relazione clinica), questo deve essere caricato nella RNF come "allegato" alla scheda di sospetta reazione avversa corrispondente. È possibile caricare più di un allegato (figura 20).

Quando si allegano le informazioni tramite file in formato word o pdf, si consiglia di non allegare file troppo pesanti e di non lasciare nella denominazione del file alcuno spazio vuoto (es. scrivere "Relazione_clinica1" e non "Relazione clinica 1"). All'interno del dettaglio della scheda, sarà possibile effettuare uno scarico dei file allegati.

Figura 20 Inserimento allegati nella scheda di segnalazione in RNF, cartella Sintesi del caso.

Negli allegati da caricare dovranno essere ben anneriti preventivamente tutti i campi contenenti dati personali (es. nome e cognome del paziente, indirizzo, codice fiscale, nome del medico, etc.).
E' richiesto inoltre di inserire le informazioni presenti nell'allegato nel campo "Descrizione del caso" (Sezione "Sintesi del caso") e, laddove possibile, le informazioni andranno inoltre inserite nei corrispondenti campi strutturati (es. se nel documento sono riportati i risultati di esami strumentali, questi vanno inseriti nella sezione "Esami strumentali e/o di laboratorio"), ciò si rende necessario perché gli allegati non vengono trasmessi in Eudravigilance. Se dal follow-up per esempio dovesse emergere una diversa descrizione della reazione avversa o comunque qualsiasi elemento differente rispetto a ciò che era stato inserito in precedenza, le informazioni già inserite, nei vari campi della scheda (inclusa l'eventuale codifica), dovranno essere modificate con le nuove.
Si specifica che nel caso di segnalazione inserita utilizzando il sistema web-based ''Vigifarmaco'' dal sito www.vigifarmaco.it gli allegati non possono essere caricati. Pertanto dopo avere effettuato le opportune modifiche ai documenti al fine della tutela della privacy del paziente è richiesto che il RLFV carichi gli allegati direttamente in RNF tramite la funzione ''aggiornamento'' presente nella sezione ''gestione delle schede''.

6.8 Casi particolari

Schede madre figlio

I casi di esposizione durante la gravidanza o durante il periodo dell'allattamento sono da segnalare/inserire nella Rete Nazionale di farmacovigilanza solo se riconducibili a una sospetta reazione avversa avvenuta o nella madre o nel figlio o in entrambi. In particolare vanno segnalati i casi di **:**

- anomalie congenite o ritardi nello sviluppo nel feto o nel bambino
- morte fetale o aborto spontaneo
- sospette reazioni avverse nel neonato

Non sono da segnalare, in assenza di una sospetta reazione avversa, i casi relativi alla sola esposizione del farmaco in gravidanza. In riferimento ai casi di segnalazioni madre/figlio devono essere considerati i seguenti principi:
- Nel caso in cui un neonato o un lattante sia esposto a uno o più farmaci attraverso il genitore e manifesti una o più reazioni avverse dovranno essere indicate nella stessa scheda sia le informazioni del genitore (madre o padre) che quelle del bambino.

- Le informazioni riportate nella cartella “Paziente” si applicano solo al bambino. Le informazioni che riguardano il genitore (madre o padre) e che costituiscono la fonte dell’esposizione al farmaco sospetto dovranno essere fornite nel campo “Relazione genitore”, presente nella cartella “Paziente” e accessibile cliccando sull’apposito pulsante (lente d’ingrandimento), che permetterà l’apertura dell’apposita schermata (fig. 21). Se entrambi i genitori hanno assunto il farmaco sospetto il caso dovrà contenere le informazioni della madre. Nella sezione contenente la parte descrittiva del caso (campo “Descrizione del caso”, cartella “Sintesi del caso”) dovrà essere descritto il caso interamente, comprendendo anche le informazioni sul padre.

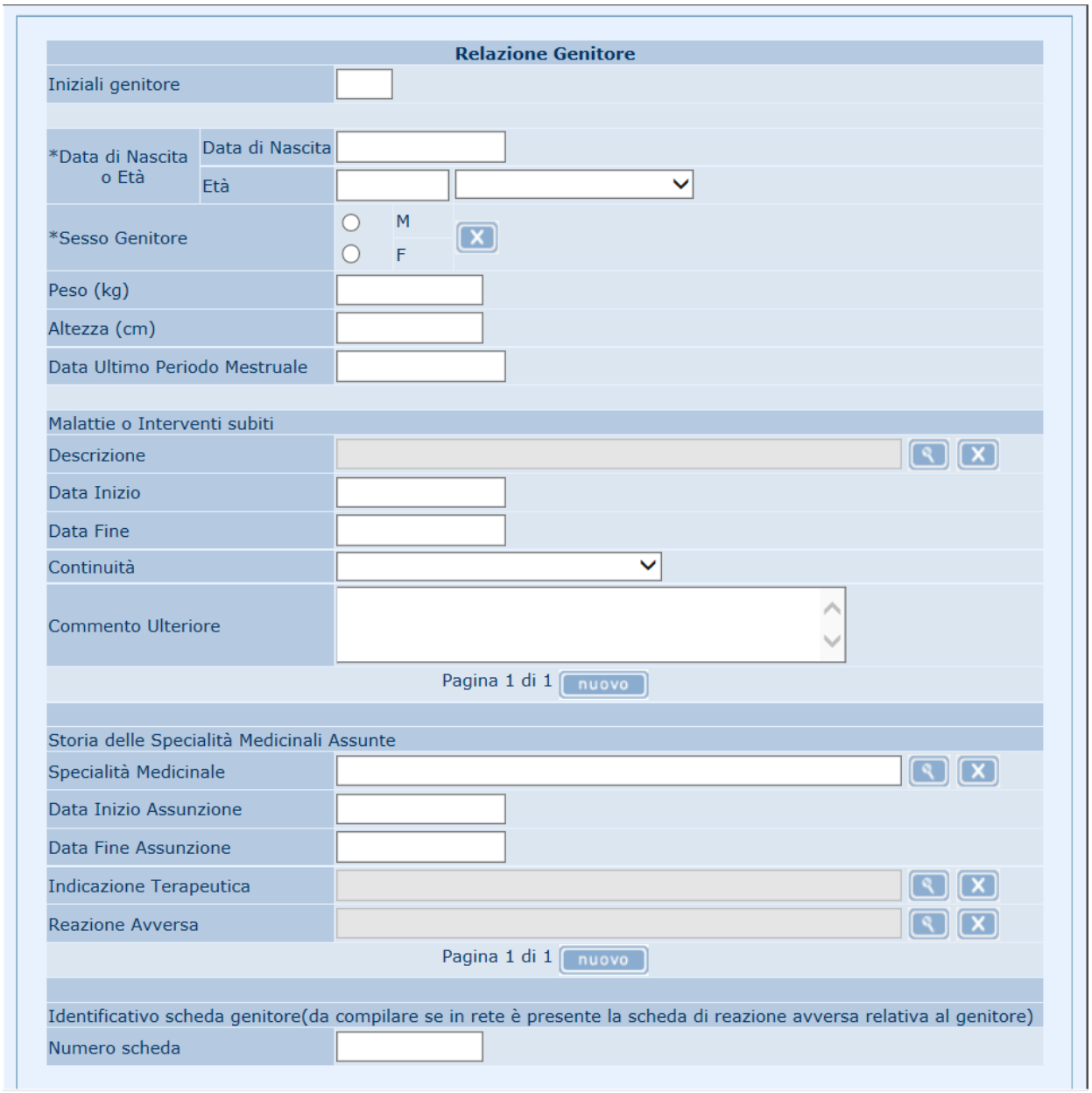

Figura 21 Inserimento scheda di segnalazione in RNF, sezione ”Relazione genitore”.

6.9 Conferma delle operazioni e controllo dei messaggi

Al termine delle operazioni di inserimento si potrà visualizzare l'anteprima della scheda compilata per verificare la presenza di eventuali errori di inserimento prima di validare e chiudere il caso. Con la chiusura del caso, il sistema rilascerà un codice numerico identificativo della scheda ed invierà un messaggio automatico per informare dell'avvenuto inserimento la regione ed il centro regionale. Il sistema, inoltre, avviserà l'utente se qualche destinatario non sia stato raggiunto.

6.10 Valutazione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco ed evento avverso

La valutazione del nesso di causalità tra farmaco ed evento avverso è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea in quanto consente una valutazione sulla probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia.

Il causality assessment viene effettuato dal Centro Regionale (CRFV), dando la priorità alle schede gravi. Come per tutte le modifiche fatte alla segnalazione inserita nella RNF, il RLFV verrà informato dell'inserimento della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, tramite una e-mail generata automaticamente nella RNF.

7. Feedback al segnalatore

Un avviso del ricevimento della segnalazione dovrà essere fornito al segnalatore, operatore sanitario o cittadino (GVP Module VI Rev 2) anche se si tratta di un semplice riscontro. Solo nel caso di segnalazione via web il sistema VigiFarmaco invia automaticamente una mail di avvenuta ricezione e una di inserimento in RNF al segnalatore.

Il messaggio, a contenuto minimo, deve riportare che la segnalazione è stata:

- ricevuta
- valutata per completezza e congruità
- inserita in RNF

È auspicabile, in particolare per le ADR più gravi, una informazione di ritorno più approfondita agli operatori sanitari. Il CRFV di riferimento sarà disponibile a supportare il Responsabile in questa attività qualora ne venga fatta richiesta. Inoltre in caso di modifica della gravità rispetto a quanto segnalato nella scheda questa informazione dovrà essere comunicata nel feedback.

È opportuno sottolineare che l'informazione di ritorno non rappresenta solo un adempimento normativo, ma rappresenta anche uno strumento necessario sia per stimolare la segnalazione spontanea che per migliorare l'efficienza del sistema di farmacovigilanza.
Se adeguatamente fornita, l'informazione di ritorno può infatti avere una valenza multipla:

1. Riscontro della segnalazione ricevuta;
2. Dialogo con il segnalatore (follow-up);
3. Stimolo per ulteriori segnalazioni;
4. Aggiornamento e formazione;
5. Potenziamento indiretto della sicurezza del paziente (riduzione del rischio);
6. Potenziamento della prevenibilità e dell'evitabilità di ADR simili in altri pazienti.

Nel caso delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini, sono coinvolte le strutture di farmacovigilanza (per aspetti di sicurezza dei vaccini) e di prevenzione (per aspetti di sicurezza dei programmi di immunizzazione). Ne consegue la necessità di condividere le informazioni con il segnalatore e il centro vaccinale.

A seguito del ricevimento di una richiesta di informazioni di follow-up da parte di un'Azienda farmaceutica il RLFV deve valutare se tali richieste possano considerarsi rilevanti.
Per maggiori approfondimenti sulla lista dei criteri per valutare se una richiesta di follow up possa essere considerata valida si rimanda al documento esplicativo "*Precisazioni AIFA su: Richieste di informazioni di aggiuntive (follow-up) sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)*"

8. Gestione schede di segnalazione in RNF

8.1 Aggiornamento

Le informazioni acquisite devono essere inserite nella scheda di segnalazione utilizzando la sezione "Aggiornamento" nella sezione "Gestione schede" dell'applicazione (figura 22) richiamando la scheda d'interesse attraverso il codice identificativo. Un messaggio di operazione correttamente eseguita conferma il buon esito dell'operazione.
Nella scheda di segnalazione le nuove informazioni ricevute dal segnalatore devono essere riportate nel campo "Descrizione del caso" della scheda stessa, specificando che si tratta di

informazioni di follow-up (in modo da distinguerle dalle informazioni iniziali) insieme alle rispettive date. (paragrafo 6.7 'Sintesi del caso (ex Follow-up)')

Nel caso cui il segnalatore non fornisca una risposta, si suggerisce un sollecito entro un mese e se anche questo non dà risultati, si consiglia di riportare nella scheda, nella sezione Sintesi del caso (ex follow-up), la chiusura del caso non avendo ottenuto le informazioni richieste in data gg/mm/aa e sollecitate in data gg/mm/aa. In questo anche l'azienda sarà a conoscenza dei tentativi fatti e che non sono più attese altre informazioni.

Figura 22 Funzione di aggiornamento per l'inserimento di informazioni aggiuntive su segnalazioni già inserite in RNF

L'applicativo consente di effettuare una ricerca sulle modifiche effettuate a schede già inserite. Si può accedere alla funzione da "**Elenco modifiche**" presente nel box Visualizzazione dell'applicazione. La funzione presenta inizialmente una pagina dove è necessario indicare l'intervallo temporale di interesse.

8.2 Annullamento

La cancellazione di una scheda si effettua per mezzo della funzione "Annullamento" nel box Gestione schede dell'applicazione (figura 23).

Figura 23 Funzione di annullamento per l'eliminazione di segnalazioni già inserite in RNF

Per annullare la scheda è necessario digitare il rispettivo codice RNF e documentare il motivo dell'annullamento compilando il campo apposito 'motivo dell'annullamento' (figura 24) e cliccando 'cancellazione'. Un messaggio di operazione correttamente eseguita conferma il buon esito dell'operazione.

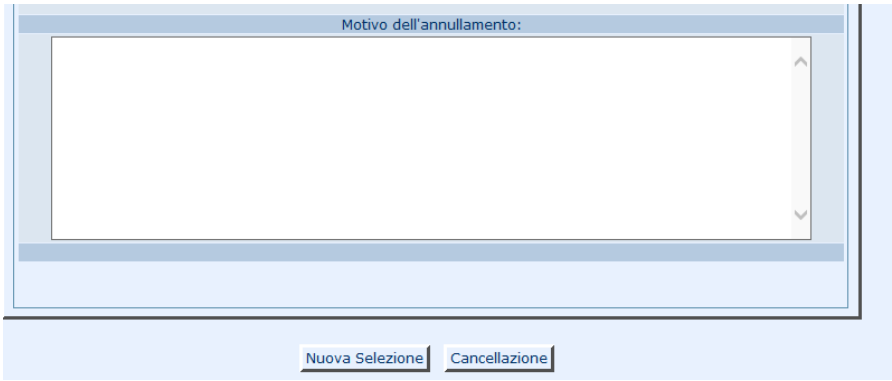

Figura 24 Funzione di annullamento per l'eliminazione di segnalazioni già inserite in RNF

La Regione, il Centro Regionale e il RLFV vengono informati che la scheda è stata annullata, tramite un messaggio di posta elettronica generato automaticamente nella RNF, come avviene anche in caso di aggiornamento. Le schede annullate vengono mantenute nella memoria del database sebbene non vengano considerate ai fini analitici e valutativi.

Tramite la funzione "Ricerca schede cancellate" presente nel box Visualizzazione, è possibile effettuare la ricerca per data inserimento, per data cancellazione o per prodotto (SM o PA).

8.3 Inserimento tramite xml

L'inserimento in rete delle sospette reazioni avverse può avvenire anche attraverso upload di file xml e in questo caso le schede saranno elaborate entro un'ora dall'acquisizione. La funzione è particolarmente utile nel caso in cui (ad esempio per uno studio osservazionale) i casi vengano raccolti in un altro database e trasferiti in rete. Anche utilizzando il file xml devono essere rispettati i tempi di inserimento previsti dalla normativa vigente (figura 25).

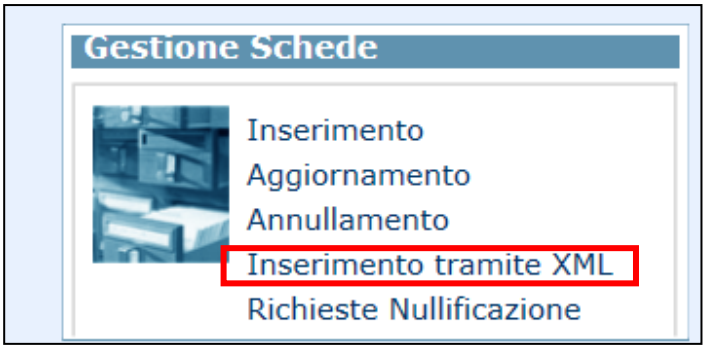

Figura 25 Funzione di inserimento tramite file xml delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in RNF.

8.4 Richiesta di nullificazione

Una "richiesta di nullificazione" è una richiesta, proveniente da una organizzazione (per es. azienda titolare AIC, struttura sanitaria, etc) di annullamento di una scheda di segnalazione presente in RNF. I motivi per cui può essere richiesto l'annullamento di un caso possono essere diversi, tra cui la presenza di una segnalazione non valida o di un duplicato.
Nell'eventualità in cui l'Azienda ritenga di annullare il proprio caso in EV effettuerà una "richiesta di nullificazione" che verrà automaticamente inoltrata alla RNF.

Le richieste di nullificazione possono essere e gestite esclusivamente da AIFA all'interno della RNF, tramite la funzione di gestione delle "Richiesta nullificazione", che si trova all'interno della sezione "Gestione schede" (figura 26).

Figura 26 Funzione di richiesta di nullificazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa in RNF

9. Funzioni di analisi da “Dati di sintesi”

La sezione “Dati di sintesi” consente di effettuare elaborazioni di dati aggregati sulla base di queries predisposte e mostrate nella figura sottostante (figura 27).

Figura 27 Funzione dati di sintesi in RNF

È opportuno tenere in considerazione alcune avvertenze quando si effettua questo tipo di analisi:

1) Le analisi da “Dati di sintesi” sono prefissate per i farmaci “Sospetti”, mentre dalla funzione ‘’lista schede’’ nella cartella ‘’Visualizzazione’’ è possibile selezionare opzioni diverse: solo sospetti, solo concomitanti, sospetti e concomitanti.

2) Le analisi per anno/regione forniscono il numero di segnalazioni per anno in base alla data di insorgenza reazione o di inserimento della scheda di segnalazione (figura 28)

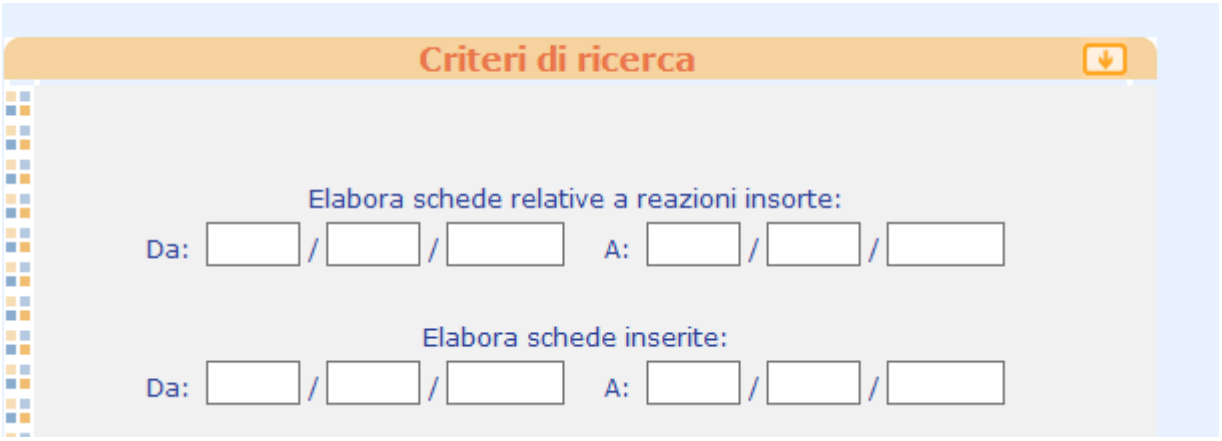

Figura 28 Funzione segnalazioni per anno/regione in RNF.

3) E’ possibile ricercare le segnalazioni in RNF attraverso l’ATC del farmaco sospetto. In questo caso le analisi potrebbero non includere tutti i casi ricevuti: ci può essere un rischio di

sottostima se nella segnalazione non è indicato un nome commerciale con confezione e un rischio di sovrastima da selezione della prima lettera in caso di inserimento di PA.
Pertanto i dati delle elaborazioni per classi ATC andrebbero verificati attraverso elaborazioni incrociate ad esempio per PA.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Riferimenti normativi

- Regolamento (EC) 726/2004
- Directive 2001/83/EC
- Regolamento 1235/2010/EU (02 luglio 2012)
- Direttiva 2010/84/EU (21 luglio 2012)
- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)
- Direttiva 2012/26/UE (28 ottobre 2013)
- Regolamento (UE) N. 1027/2012 (5 giugno 2013)
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 198/2013 (simbolo per i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio addizionale) (Dicembre 2013)
- DM 12/12/2003 - scheda di segnalazione di ADR per farmaci e vaccini
- Dlgs 219/2006 - codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
- Legge 24 dicembre 2012 n. 228 - Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2013)
- D.M. 30.04.2015 - Farmacovigilanza, procedure operative e soluzioni tecniche
- Codice in materia di protezione dei dati personali (d. Lgs. 196/2003 e successive modificazioni)
- Regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali (2016/679)

Ulteriori riferimenti

- EudraVigilance:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp
- Revised EudraVigilance stakeholder change management plan (EMA/325783/2016 Revision 3)
- EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide (EMA/51938/2013 Rev 1)
- European Medicines Agency policy on access to Eudravigilance data for medicinal products for human use (Eudravigilance access policy) – (EMA/759287/2009 Rev 3)
- GVP Annex I – Definitions Rev. 4
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)
- Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)
- Extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPD)
- Standard terms of the European Pharmacopoeia Commission

Allegato 1

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 520/2012 DELLA COMMISSIONE del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio

Articolo 28

Contenuto dei rapporti di sicurezza su casi individuali

1. Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio si assicurano che i rapporti di sicurezza su casi individuali siano per quanto possibile completi e comunicano gli aggiornamenti di tali rapporti alla banca dati Eudravigilance in modo accurato e affidabile.

In caso di notifica accelerata, nel rapporto di sicurezza sul caso individuale sono menzionati almeno un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, una sospetta reazione avversa e il medicinale o i medicinali in questione.

2. Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio registrano i dati necessari per ottenere informazioni di follow-up sui rapporti di sicurezza su casi individuali. Il follow-up dei rapporti è adeguatamente documentato.

3. Quando notificano sospette reazioni avverse, gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in

commercio comunicano tutte le informazioni disponibili su ogni caso individuale, in particolare:

a) informazioni amministrative: tipo di rapporto, data e numero di identificazione unico mondiale del caso, identificazione unica del mittente e tipo di mittente; data esatta alla quale il rapporto è stato inizialmente ricevuto dalla fonte e data esatta di ricevimento delle informazioni più recenti; altri identificatori e loro fonti nonché, se del caso, i riferimenti ad altri documenti disponibili detenuti dal mittente del rapporto di sicurezza sul caso individuale;

b) riferimenti alla letteratura secondo lo «stile Vancouver» stabilito dal comitato internazionale dei redattori di riviste mediche (1) per le reazioni avverse segnalate nella letteratura mondiale, con un'ampia sintesi in inglese dell'articolo;

c) tipo di studio, nome dello studio e numero dello studio dello sponsor o numero di registrazione dello studio per i rapporti da studi non coperti dalla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (2);

d) informazioni sulle fonti primarie: dati di identificazione del segnalatore, con indicazione dello Stato membro di residenza e delle qualifiche professionali;

e) dati di identificazione del paziente (e del genitore nel caso di un rapporto genitore-bambino), con indicazione dell'età al momento della comparsa della prima reazione, della fascia di età, del periodo di gestazione se la reazione o l'evento sono stati osservati nel feto, peso, altezza, sesso, data dell'ultima mestruazione e/o periodo di gestazione al momento dell'esposizione;

f) precedenti clinici pertinenti e condizioni concorrenti;

g) la denominazione, come definita all'articolo □, punto '□, della direttiva '□□□/8,/CE, dei medicinali sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa, compresi i medicinali interagenti o, se la denominazione non è nota, le sostanze attive e ogni altra caratteristica che permetta l'identificazione dei medicinali, in particolare il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il paese dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la forma farmaceutica e le vie di somministrazione (per il genitore), le indicazioni per l'uso nel caso, la dose somministrata, la data di inizio e di fine della somministrazione, le misure adottate nei riguardi dei medicinali, l'effetto del dechallenge e rechallenge per i medicinali sospetti;

h) per i medicinali biologici, i numeri di lotto;

i) i medicinali concomitanti, individuati come indicato alla lettera g), non sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa e la terapia farmaceutica precedente per il paziente (e per il genitore), se del caso;

j) informazioni sulle sospette reazioni avverse: data d'inizio e di fine delle sospette reazioni avverse o durata, gravità, esito delle sospette reazioni avverse al momento dell'ultima osservazione, intervalli di tempo tra somministrazione del medicinale sospetto e inizio della reazione avversa, le esatte parole o brevi frasi utilizzate dal segnalatore per descrivere le reazioni e Stato membro o paese terzo in cui si è verificata la sospetta reazione avversa;

k) risultati dei test e delle procedure pertinenti per l'esame del paziente;

l) in caso di decesso del paziente, data e causa dichiarata del decesso, comprese le cause determinate all'autopsia;

m) una relazione clinica, se possibile, che fornisca tutte le informazioni pertinenti per i casi individuali, ad eccezione delle reazioni avverse non gravi;

n) motivi di annullamento o modifica di un rapporto di sicurezza su un caso individuale.

Ai fini della lettera b), su richiesta dell'agenzia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che ha trasmesso il rapporto iniziale fornisce una copia dell'articolo in questione,

tenendo conto delle restrizioni relative ai diritti d'autore, e una traduzione completa dell'articolo in inglese.

Ai fini della lettera h), è messa in atto una procedura di follow- up per ottenere il numero di lotto se non è indicato nel rapporto iniziale.

Ai fini della lettera m), l'informazione è presentata in una sequenza temporale logica, nella cronologia dell'esperienza del paziente, compresi l'evoluzione clinica, le misure terapeutiche, l'esito e le informazioni di follow-up ottenute; nella relazione sono riassunte anche le risultanze autoptiche o post mortem pertinenti.

(1) International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

(2) GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.