

# CIRCOLARI

## MINISTERO DELLA SANITA'

### **CIRCOLARE 24 settembre 1997 n. 12**

Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44: "Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997.

Alle Regioni

Alle provincie autonome di Trento e Bolzano

Agli assessorati alla sanità

Alla FNOMCeO

Alla Fofi

Alla Federfarma

Alla Farindustria

All'Assogenerici

All'Afi

Alle aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali

Nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997, G.U. serie generale, è stato pubblicato il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, che ha dato attuazione alla direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali. Detto decreto è stato rettificato con comunicazione pubblicata in data 11 aprile 1997 nella G.U. n. 84.

Al riguardo, a seguito di richieste pervenute a questo Ministero da varie parti, si provvede a fornire i seguenti chiarimenti, al fine di assicurare il pieno recepimento delle predette direttive emanate dalla Comunità Europea.

- 1. Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) - omissis -**
- 2. Procedura per il rilascio dell'autorizzazione - omissis -**
- 3. Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni - omissis -**
- 4. Modifiche di scarsa rilevanza - omissis -**
- 5. Modifiche restrittive delle autorizzazioni per motivi di sicurezza - omissis**
- 6. Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse (ADR)**

**6.1** La trasmissione delle segnalazioni deve seguire il flusso indicato nell'allegato 4. I soggetti tenuti a segnalare ogni presunta ADR sono medici e farmacisti; le segnalazioni devono essere trasmesse come di seguito indicato:

- a. nel caso di medici e farmacisti operanti sul territorio la trasmissione va effettuata alla Unità Sanitaria Locale (USL) nel cui ambito territoriale opera il sanitario segnalatore;
- b. nel caso di medici e farmacisti operanti in Aziende Ospedaliere (AO) e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) la trasmissione va effettuata alla Direzione Sanitaria o al Servizio a tal fine delegato dal Direttore Sanitario;
- c. nel caso di medici e farmacisti operanti in presidi ospedalieri ed in case di cura private la trasmissione va effettuata in originale alla USL ed in copia alla direzione sanitaria della struttura stessa.

**6.2** Devono essere segnalate tutte le reazioni avverse sospette; il farmacista è tenuto all'obbligo delle segnalazioni per i farmaci OTC e SP.

**6.3** Le USL, le AO e gli IRCCS devono trasmettere le comunicazioni ricevute alla Regione o Provincia autonoma ed al Ministero della Sanità, il quale provvede a darne comunicazione alla Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMEA), alla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed alle aziende farmaceutiche interessate.

**6.4** I responsabili della farmacovigilanza delle USL, delle AO e degli IRCCS devono verificare che le schede di segnalazione di reazioni avverse siano compilate in modo congruo e che siano state date le informazioni necessarie e sufficienti alla codifica della scheda; in caso contrario devono contattare il sanitario compilatore per chiarimenti. Nei casi gravi e mortali i responsabili della farmacovigilanza sono tenuti a compilare una relazione sul caso entro 15 giorni (art.9 comma 2 del decreto legge 30.10.1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29.12.1987, n.531) ed a trasmetterla al Ministero della Sanità.

**6.5** Gli intervalli di tempo da rispettare tra la data in cui è stata ricevuta la comunicazione della presunta reazione avversa (ADR) e la sua trasmissione, sono i seguenti:

- d. per medici e farmacisti: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi e sei giorni lavorativi nel caso di ADR non gravi; tali termini di tempo decorrono dal momento in cui il sanitario viene posto a conoscenza della ADR;
- e. per le USL, le AO e gli IRCCS: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi ed entro cinque giorni lavorativi per tutte le altre ADR;
- f. per le aziende farmaceutiche: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi ed inattese ed entro sei giorni lavorativi in casi di altre ADR gravi.

**6.6** Le segnalazioni di ADR gravi ed inattese verificatesi all'estero devono essere comunicate entro 15 giorni dall'avvenuta ricezione al Ministero della Sanità, mediante i moduli CIOMS (Council for international organizations of medical sciences), solo per i farmaci autorizzati con procedure nazionali o di mutuo riconoscimento.

## **7. Modello di scheda per la segnalazione delle reazioni avverse**

**7.1** Le reazioni avverse dovranno essere segnalate dai sanitari mediante un nuovo modello di scheda (allegato 5), il quale, per effetto di decreto ministeriale datato 7 agosto 1997, ha sostituito il modello A allegato al Decreto Ministeriale 20 aprile 1991, pubblicato nella G.U. della Repubblica Italiana n. 133 in data 8 giugno 1991.

**7.2** I sanitari sono tenuti a fornire per iscritto almeno i seguenti dati: fonte della segnalazione (ospedale, medico di med. Gen., specialista, farmacista), reazione avversa, sua gravità e sua data di inizio, età del paziente, sesso, nome registrato del prodotto medicinale sospetto, data di compilazione e firma del segnalatore.

**7.3** Continua ad applicarsi l'obbligo di fornire le schede di segnalazione agli operatori sanitari da parte delle aziende farmaceutiche, previsto ai sensi del comma 2 dell'art. 1 del DPR n. 93/91.

**7.4** Nulla è mutato in merito alla possibilità di segnalazioni spontanee da parte del cittadino mediante l'impiego del mod. B, da inviarsi alla USL competente per territorio.

## **8. Responsabile del servizio**

**8.1** Gli Uffici responsabili della farmacovigilanza nell'ambito delle USL sono quelli già individuati dalle Regioni e Province Autonome, ai sensi dell'art.4 del decreto legge 30 Maggio 1994, n. 325, convertito dalla legge del 19 luglio 1994, n. 467. Qualora tale adempimento non sia stato ancora espletato da parte delle Regioni e delle Province autonome, la responsabilità in materia è attribuita al Legale Rappresentante dell'USL. Nel caso di AO, IRCCS, e Case di cura private, la responsabilità del servizio di farmacovigilanza è attribuita al Direttore Sanitario, il quale può delegare l'espletamento delle funzioni in materia ai servizi di farmacia e/o di farmacovigilanza già esistenti o da istituire con provvedimento ad hoc.

**8.2** Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale, ai sensi dell'art. 3, comma 1 del decreto legislativo in oggetto, deve disporre di un responsabile del servizio di farmacovigilanza provvisto dei titoli prescritti. Tale incarico è incompatibile con quello di direttore scientifico della stessa azienda.

**8.3** L'azienda che, pur non essendo titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione di un prodotto medicinale è obbligata a trasmettere le schede di ADR ricevute da medici e farmacisti. Copie di tali schede devono essere notificate alle autorità sanitarie nei tempi previsti dall'art. 3, comma 4 del decreto legislativo in oggetto e trasmesse all'azienda farmaceutica titolare di AIC per gli adempimenti in materia di farmacovigilanza di cui ai punti 9 e 10.

## **9. Rapporti semestrali**

**9.1** Entro i mesi di gennaio e luglio di ciascun anno le aziende interessate trasmettono al Ministero della sanità la seguente documentazione:

- ?? dati di vendita su floppy disk;
- ?? eventuali variazioni del foglio illustrativo;
- ?? documentazione delle sperimentazioni cliniche pre- registrative eventualmente effettuate nel semestre cui si riferisce il rapporto, con prospetto riepilogativo, scheda C di aggiornamento periodico sugli studi clinici preregistrativi, di cui all'allegato 7 della Circolare 12 bis del 29. 4. 93 pubblicata nella GU 21 maggio 1993, n. 117.

## **10. Rapporto periodico di farmacovigilanza**

**10.1** Un rapporto relativo alla natura ed al numero di tutte le reazioni avverse conseguenti o comunque correlabili all'impiego del prodotto medicinale (comprese le reazioni avverse che avvengono durante le sperimentazioni di fase IV), di cui il responsabile della farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica titolare di AIC sia venuto a conoscenza deve essere inviata al Ministero della sanità con le seguenti scadenze:

- ?? semestralmente durante i primi due anni dalla data di pubblicazione in GU del decreto autorizzativo relativo alla prima autorizzazione della specialità medicinale con assegnazione del codice AIC (prime sei cifre) in vigore al momento; le confezioni autorizzate successivamente e che hanno lo stesso codice AIC (prime sei cifre) seguono le stesse scadenze dei rapporti di farmacovigilanza della prima autorizzazione della specialità medicinale
- ?? annualmente nel terzo, quarto e quinto anno della predetta data di pubblicazione in GU;
- ?? l'ultimo rapporto di farmacovigilanza del quinquennio di validità dell'AIC va inviato entro e non oltre il novantesimo giorno precedente la scadenza dell'AIC e farà parte della documentazione richiesta per il rinnovo;
- ?? ogni cinque anni nel periodo successivo al primo rinnovo.

**10.2** Le informazioni su indicate devono essere elaborate utilizzando il formato ed i contenuti previsti nella linea guida Note for Guidance on Clinical safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (CPMP/ICH/288/95) e corredate da un'adeguata valutazione scientifica, in particolare dei dati relativi all'Italia. Saranno comunque accettati, per un periodo di dodici mesi dalla data di pubblicazione della presente circolare, i rapporti di farmacovigilanza elaborati secondo i modelli previsti dalla Circolare 29 aprile 1993, n. 12 bis pubblicata nella GU n. 117 del 21/5/93.

## **11. Formazione del personale operante nelle strutture pubbliche**

**11.1** Allo scopo di favorire l'efficace funzionamento del sistema di farmacovigilanza, le Regioni e le Province autonome selezionano il personale dotato di specifica professionalità da destinare a tale funzione, per il quale saranno istituiti specifici corsi di formazione a cura dell'Istituto superiore di sanità, che provvederà alla diramazione delle relative informazioni alle parti interessate.

## **12. La rete elettronica per il sistema di farmacovigilanza**

**12.1** Tenuto conto di quanto riportato nella Note for Guidance on the Procedure for Competent Authorities on the Undertaking of Pharmacovigilance Activities (CPMP/PhVWP/175/95) attualmente in fase di revisione da parte delle competenti Autorità Europee, le USL, le AO e gli IRCCS dotati di un responsabile del servizio di farmacovigilanza sono invitate a connettersi, entro 90 giorni dalla pubblicazione della presente circolare nella GU, alla rete nazionale per la comunicazione elettronica del sistema di farmacovigilanza. Analoga raccomandazione è rivolta alle aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o responsabili della commercializzazione dei prodotti medicinali. La rete nazionale per la comunicazione elettronica del sistema di farmacovigilanza opera come una rete chiusa di computer dedicata alla gestione dei messaggi di posta elettronica relativi alle segnalazioni di farmacovigilanza. Della rete informatica in questione fanno parte altresì le Regioni e le Province autonome ed il Ministero della sanità; tutti i collegamenti devono essere attuati entro il citato termine temporale.

**12.2** Il Ministero della sanità metterà gratuitamente a disposizione dei partecipanti alla rete informatica:

- ?? l'accesso, tramite numero telefonico riservato, ad un server di posta elettronica idoneo all'indirizzamento dei messaggi connessi con le reazioni avverse a farmaci;
- ?? uno specifico pacchetto software e relativa documentazione cartacea per l'installazione del software di comunicazione con i corretti parametri di comunicazione con la rete;
- ?? un servizio telefonico fax di HELP DESK per la risoluzione di problemi sia di natura informatica sia per la consulenza sulla corretta compilazione della modulistica;
- ?? uno specifico software idoneo per l'archiviazione delle segnalazioni provenienti dai medici e farmacisti con associate funzioni di codificazione secondo quanto previsto dall'OMS e dall'EMEA ed in grado di estrarre le informazioni di interesse da trasmettere nell'ambito della rete;
- ?? un elenco centralizzato degli indirizzi di posta elettronica dei partecipanti alla rete;
- ?? una banca dati su supporto informatico delle autorizzazioni rilasciate con segnalazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed i relativi aggiornamenti con cadenza almeno bimestrale;
- ?? una banca dati su supporto informatico delle reazioni avverse acquisite riguardanti tutti i prodotti medicinali, il cui accesso sarà riservato alle sole strutture pubbliche partecipanti alla rete, con un aggiornamento a cadenza periodica; per le Aziende titolari di AIC, l'accesso sarà previsto solo per i farmaci da esse prodotti;
- ?? la gestione centralizzata degli accessi con relative sicurezze;
- ?? dei corsi di addestramento del personale all'uso della rete;

**12.3** Per la partecipazione alla rete è necessario che l'utente sia in possesso di un Personal Computer standard MS - DOS dotato almeno di Windows 3.1 (preferibilmente di Windows 95) 16 Mbyte RAM ed un modem minimo 14.400 Baud (preferibile 28.800). Le aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o responsabili della commercializzazione dei prodotti medicinali dovranno altresì dotarsi di uno scanner idoneo alla trasposizione elettronica della scheda di segnalazione originale.

**12.4** I responsabili dei servizi di farmacovigilanza delle USL delle AO e degli IRCCS devono trascrivere sul software messo a disposizione dal Ministero della sanità le informazioni riportate nell'originale della comunicazione di reazione avversa e provvedere alla codifica delle informazioni secondo quanto richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Per le comunicazioni di sanitari operanti in Presidi ospedalieri pubblici afferenti ad una USL la comunicazione elettronica e la codifica della scheda avviene a cura del responsabile del servizio di farmacovigilanza della USL competente che provvede alla codifica ed all'invio al Ministero della sanità. Nel caso di AO e di IRCCS, gli adempimenti su indicati saranno espletati dalla Direzione sanitaria o dal Servizio a tal fine delegato dal Direttore Sanitario. Nel caso di segnalazione di eventi avversi gravi, l'invio dell'originale da parte delle direzioni sanitarie dovrà essere preceduto dalla trasmissione fax del modulo originale di segnalazione dell'evento avverso, inoltrata, oltre che alla USL di competenza, anche al Ministero della sanità. Le aziende farmaceutiche titolari dell'AIC o responsabili della commercializzazione dei prodotti medicinali dovranno trasmettere tramite la rete, utilizzando le stesse modalità operative previste per il responsabile della farmacovigilanza dell'USL o dell'AO o dell'IRCCS, tutte le segnalazioni per le quali non abbiano ricevuto comunicazione da parte del Ministero della Sanità, allegando alla comunicazione anche fotocopia elettronica dell'originale della segnalazione. Le stesse dovranno altresì provvedere al successivo inoltro dell'originale, ai fini di tenuta degli archivi, al responsabile della farmacovigilanza del servizio sanitario nazionale competente per territorio o struttura. I responsabili del servizio di farmacovigilanza del servizio sanitario nazionale, prima dell'invio di ogni segnalazione, attribuiscono ad ognuna un codice identificativo evitando le duplicazioni.

**12.5** Le organizzazioni coinvolte nella rete devono segnalare al Ministero della sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, entro 30 giorni dalla pubblicazione della presente circolare nella GU, facendo uso del modulo allegato sotto il n.6, il nominativo del responsabile del servizio di farmacovigilanza, la data presumibile di disponibilità dell'hardware richiesto, la richiesta del software direttamente via posta oppure del software dopo

la partecipazione al corso di addestramento all'uso della rete; la data del corso di addestramento sarà comunicata agli interessati dal Ministero della sanità .

**12.6** La rete di posta elettronica per la farmacovigilanza sarà resa operativa entro 120 giorni dalla pubblicazione della presente circolare nella GU. Contestualmente il Ministero della sanità comunicherà ai partecipanti alla rete l'elenco degli indirizzi di E - mail abilitati; l'elenco sarà aggiornato con la segnalazione dei nuovi partecipanti con frequenza mensile. I partecipanti alla rete dovranno, dal momento dell'attivazione della propria casella di posta elettronica, comunicare con il Ministero della sanità per quanto riguarda gli adempimenti connessi con il decreto legislativo n.44 del 18 febbraio 1997, unicamente tramite la rete. Tale comunicazione è obbligatoria per tutti i soggetti che risultano operativi all'interno della rete. Per i soggetti che non risultano operativi nella rete la segnalazione al Ministero della sanità dovrà avvenire via fax e dovrà essere utilizzato lo stesso numero telefonico riservato per il sistema di farmacovigilanza. Tale metodo di comunicazione dovrà essere utilizzato in caso di guasto tecnico delle apparecchiature che impediscono il collegamento, solo dopo segnalazione fax all'HELP DESK.