

## **MINISTERO DELLA SANITA'**

### **DECRETO 7 agosto 1997.**

Sostituzione del Modello A allegato al decreto ministeriale 20 aprile 1991 recante approvazione dei modelli di schede e dello schema di relazione previsti dal decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n.93, recante il regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art.9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

### **IL MINISTERO DELLA SANITA'**

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n.93;

Visto il decreto 20 aprile 1991 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n.133 dell'8 giugno 1991;

Visto il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44;

Ravvisata la necessità di modificare la scheda tecnica da utilizzare per la segnalazione di presunte reazioni avverse ai farmaci;

### **Decreta:**

#### **Art.1.**

1. Il modello A dell'allegato del decreto 20 aprile 1991 è sostituito dalla [scheda allegata al presente decreto](#).

Il presente decreto sarà pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 7 agosto 1997

Il Ministro: BINDI



# Ministero della Salute

DECRETO: NUOVO MODELLO DI SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA A FARMACI E VACCINI

IL MINISTRO DELLA SALUTE

VISTO il decreto legislativo. 18 febbraio 1997, n. 44;

VISTO il decreto legislativo 8 aprile 2003 n. 95;

VISTO il decreto ministeriale 20 aprile 1991;

VISTO il decreto ministeriale 7 agosto 1997;

VISTA la circolare n. 400.2/26U/1961 del 23 marzo 1995;

RAVVISATA la necessità di adottare una modalità unica e semplificata per segnalare sia le reazioni avverse da farmaci che le segnalazioni di reazioni avverse da vaccini, nonché di modificare il modello di scheda da utilizzare per la segnalazione di presunte reazioni avverse da farmaci inclusi i vaccini;

DECRETA

Art. 1

1. Il modello A dell'allegato del decreto 7 agosto 1997 è sostituito dalla scheda di cui all'allegato 1 del presente decreto – scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR).

2. Le schede di segnalazione di cui al comma 1 vanno compilate da parte dei medici e degli altri operatori sanitari secondo le modalità previste nella “Guida alla compilazione” riportata nell'allegato 2 del presente decreto e in caso di reazioni avverse a vaccino, tenuto conto dei suggerimenti di cui all'allegato 3 al presente decreto.

3. La scheda di segnalazione, compilata e firmata, deve essere trasmessa tempestivamente al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, come sostituito dall'art. 1, lettera c), del decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95.

4. Il Responsabile di farmacovigilanza, dopo aver inserito la scheda in rete, entro sette giorni dal ricevimento, comunicherà al segnalatore l'avvenuto inserimento fornendo allo stesso una copia della scheda inserita, completa del codice numerico rilasciato dal sistema. Il segnalatore avrà l'opportunità di verificare la reazione codificata e farà riferimento al codice per l'invio di eventuali notizie di aggiornamento.

5. Il Responsabile di farmacovigilanza è tenuto a diffondere le informazioni, provenienti dal Ministero della salute, relative alla sicurezza dei medicinali agli

operatori sanitari operanti all'interno della struttura di appartenenza tenendo conto dell'eventuale specificità dell'informazione da diffondere.

#### Art. 2

1. Le schede cartacee di reazioni avverse saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute e saranno trasmesse al Ministero della Salute o alla regione ove dagli stessi richiesto.

#### Art. 3

1. E' compito degli informatori scientifici consegnare alcuni esemplari della scheda di cui all'allegato 1 durante le visite ai medici.

#### Art. 4

1. I cittadini possono comunicare direttamente alla ASL di appartenenza eventuali reazioni avverse utilizzando il modello riportato in allegato 4.

2. Il modello di cui al comma 2, debitamente compilato e firmato, deve essere inviato al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.

#### Art. 5

1. Sono abrogati il decreto ministeriale 20 aprile 1991 e, salvo quanto disposto dall'art. 1, comma 1, del presente provvedimento, il decreto ministeriale 7 agosto 1997.

Il presente decreto sarà pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma,

Il Ministro



## ALLEGATO 2

### Guida alla Compilazione

#### Premessa

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco. E' uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme. A tal fine la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Ogni sezione della scheda ha una ragione di esistere e dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione. Indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la relazione temporale, se esistono o meno spiegazioni alternative sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

E' stata quindi eliminata la differenziazione in campi obbligatori e facoltativi, prevista nel precedente modello, in quanto essa poteva portare ad una compilazione parziale che non consentiva di fatto la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione.

Infine è predisposto un unico modello di scheda per segnalare le sospette reazioni avverse a **tutti i farmaci inclusi i vaccini**. I vaccini sono infatti soggetti al doppio monitoraggio della farmacovigilanza (come per tutti i farmaci) e della prevenzione, con il principale obiettivo di identificare e correggere rapidamente eventuali errori nel programma di immunizzazione al fine di garantire, in modo più efficiente e più sicuro, quel diritto alla salute rappresentato dalle vaccinazioni.

L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria.

#### COMPILAZIONE

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenute in considerazione durante la compilazione.

**Paziente e data di insorgenza:** *i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).*

*Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome. L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite. Le iniziali, insieme alla **data di nascita**, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.*

*Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.*

*Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.*

**Reazione:** *la compilazione di questo campo e' ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. E' opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse **a vaccini** e' necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. In appendice sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso.*

Nella sezione "esami di laboratorio e strumentali" vanno riportati i risultati, rilevanti ai fini della reazione avversa, degli esami effettuati e possibilmente le date a cui si riferiscono. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.

E' importante anche precisare se la reazione è stata trattata e come. Il segnalatore può allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliera, relazioni cliniche rispettando comunque la tutela della privacy del paziente.

**Gravità:** l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni media gravità o gravità moderata ecc.

Una reazione è grave solo se:

è fatale

ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione

ha provocato invalidità grave o permanente

ha messo in pericolo la vita del paziente

Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza

In questo ultimo caso la scheda sarà compilata con i dati della madre, ma alla scheda stessa dovrà essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici dettagli la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa

**Esito:** analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle voci poste al di sotto dell'esito "decesso": infatti ad esempio le frasi "il farmaco può aver contribuito" oppure "non dovuto al farmaco" sono relativi ai casi fatali. Nel campo esito andranno riportate anche le date di guarigione o di decesso.

**Farmaco sospetto:** E' importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge. Inoltre nel caso dei farmaci generici, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg).

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla risomministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della somministrazione ed il numero di dose (I, II o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: International classification disease).

**Condizioni predisponenti:** la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa. In particolare nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante. E' opportuno anche specificare la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.

**Farmaci concomitanti:** l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nell'apposita sezione andrebbero riportate anche le altre possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici ecc. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione

**Fonte e segnalatore:** *il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre non sono accettabili schede anonime. Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificato chiaramente la tipologia di segnalatore.*

Per le reazioni gravi, tanto più se non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

La scheda compilata va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza per i successivi adempimenti ai sensi del D.Lgs.95/2003.

Per approfondimenti sulla Farmacovigilanza si rimanda alla lettura del volume IX di EudraLex disponibile all'indirizzo:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

## ALLEGATO 4

Modello di scheda per la comunicazione di effetti indesiderati dal cittadino

### Comunicazione di effetti indesiderati dei farmaci (da compilarsi a cura del Cittadino e da trasmettere al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria d'appartenenza - ASL)

1) Quale reazione indesiderata ha osservato? _____ _____			
2) Quando? _____			
3) Quanto è durata? _____			
4) Quali medicinali stava prendendo?	5) Quante volte al di?	6) Da quanto tempo?	7) Per quale disturbo?
a fiale _____			
b supposte _____			
c uso locale _____			
d per bocca _____			
e _____			
f _____			
8) Il farmaco le è stato prescritto dal medico?	SI	NO	
9) L'aveva già preso in passato?	SI	NO	
10) Ha mai avuto la stessa reazione?	SI	NO	
11) Con quale medicinale? _____ _____			
12) Chi è il suo medico curante? (Cognome, nome, indirizzo e telefono) _____			
13) Lo ha informato?	SI	NO	
14) Come è stata curata la reazione?			
- sospeso il medicinale	SI	NO	
- ridotta la dose	SI	NO	
altro (specificare) _____			
15) Adesso la reazione è scomparsa?		(barrare la risposta desiderata)	
SI completamente	NON del tutto	NO	
Indirizzo e numero di telefono del paziente		Data	
_____		FIRMA	
_____			
_____			



## Allegato 3

### SUGGERIMENTI RELATIVI ALLA DESCRIZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A VACCINO

#### Locale, nel punto di inoculo

- reazione locale estesa
- ascesso sterile
- ascesso settico
- necrosi/ulcerazione
- anestesia/parestesia

altro (3) \_\_\_\_\_

#### Generale

- adenopatia
- artralgia
- artrite cronica
- anestesia/parestesia
- convulsioni afebrili
- convulsioni febbrili
- encefalopatia**
- iperpiressia  $\geq 39,5^{\circ}$  C (4)

- ipersensibilità immediata (5):  
specificare \_\_\_\_\_
- altre manifestazioni ipersensibilità  
specificare \_\_\_\_\_

- ipotonia - iporesponsività
- meningite/encefalite
- neurite brachiale
- pianto persistente
- paralisi flaccida acuta
- porpora trombocitopenica
- shock anafilattico**
- S.di Guillan Barrè /  
poliradicoloneurite
- vomito e/o diarrea gravi(7)
- altro (3)

#### DEFINIZIONI DI CASO

**Anestesia/parestesia:** vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore

**Artrite cronica:** può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antirosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.

**Convulsioni:** attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti.

A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: **febbrili** (temperatura  $\geq 38^{\circ}$  C) o **afebrili**

**Encefalite:** quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

**Encefalopatia:** quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

**Ipotonia-iporesponsività:** nei **bambini di età inferiore a 24 mesi**, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione**. Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo

**Manifestazioni ipersensibilità immediata:** orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock .

**Meningite/Encefalite:** quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite.; quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

**Neurite brachiale:** quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tosoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

**Paralisi flaccida acuta:** paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.

**Pianto persistente:** pianto inconsolabile che si prolunghi **ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme**, oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità,

**Porpora trombocitopenica:** quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia

associate ad altre cause come ipersplenismo, disordini autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immune mediata, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci nè casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

**Reazione locale estesa:** area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto

**Shock anafilattico:** reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti immediatamente dopo l' inoculazione del vaccino.

**Sindrome di Guillain-Barré/poliradicoloneurite:** paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barré insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.