

# FARMACOVIGILANZA *news* 5/6



## Editoriale

La Farmacovigilanza ha rappresentato una tematica centrale durante il semestre di presidenza italiana dell'Unione Europea, conclusosi ufficialmente il 28 novembre 2003 a Roma con un workshop dedicato alla farmacovigilanza e ad altri due temi di grande attualità in campo farmaceutico: a sperimentazione clinica e l'innovatività dei farmaci.

Questo numero di farmacovigilanza News mira a sintetizzare cosa bolle in pentola e a dare conto degli ultimi sviluppi in questo settore.

Oggi si avverte sempre di più l'esigenza di sviluppare un sistema di Farmacovigilanza in grado di prevenire i segnali di allarme per la salute dei pazienti, ricercando gli aspetti potenzialmente pericolosi già nel dossier pre-registrativo, senza aspettare che il segnale si manifesti nel periodo post-marketing attraverso le segnalazioni di reazioni avverse. È quindi importante che la farmacovigilanza si evolva da disciplina volta ad identificare i rischi potenziali nel post-marketing a disciplina volta a gestire i rischi prima ancora della commercializzazione del farmaco.

Un altro importante sviluppo della farmacovigilanza è la nascita di Eudravigilance, sistema per la raccolta, scambio di informazioni e la valutazione dei Safety Report sulle reazioni avverse ai farmaci all'interno dell'Unione Europea, che aiuterà le autorità sanitarie a gestire in modo ottimale un farmaco per l'intera durata del suo ciclo vitale, dalla fase sperimentale a dopo la commercializzazione.

I maggiori obiettivi delle autorità regolatorie europee sono oggi quelli di stabilire degli standard per la raccolta e successivamente per la valutazione delle reazioni avverse, utilizzando le banche dati nel modo migliore e concordando con competenza ed efficienza la gestione del rischio.

Oltre ad analizzare e a monitorare il rischio legato all'uso dei farmaci è anche importante

*segue in ultima pagina*

### In questo numero:

- |  |   |
|--|---|
| <p>2 I farmaci da sottoporre al monitoraggio intensivo</p> <p>6 La nuova scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa</p> <p>8 Terapia Ormonale Sostitutiva ancora qualche ritocco alle indicazioni</p> | <p>10 Prevenzione dell'osteoporosi e Terapia Ormonale Sostitutiva. I consigli alle donne</p> <p>11 Dall'Emea rassicurazioni sull'utilizzo dei vaccini esavalenti</p> <p>12 Il vaccino esavalente: domande e risposte</p> <p>13 Innovatività, Ricerca e Farmacovigilanza: tre sfide per l'Europa</p> |
|--|---|

# I farmaci da sottoporre al monitoraggio intensivo

La Farmacovigilanza in Italia sta vivendo da qualche anno una fase di rilevante sviluppo, che può essere attribuita in gran parte all'evoluzione scientifica della materia ed al consolidamento di varie esperienze a livello nazionale ed internazionale. In ambito europeo, questo processo evolutivo ha condotto alla definizione di un nuovo assetto della Farmacovigilanza che è stato formalizzato con la normativa recepita in Italia mediante il D. Lgs. 95/2003.

È significativa, in questo contesto, la riaffermazione della **segnalazione spontanea delle reazioni avverse sospette** come strumento fondamentale per l'attività di Farmacovigilanza. Si tratta, infatti, ancora oggi del sistema più semplice ed economico per l'identificazione precoce di segnali di allerta relativi alla tossicità di farmaci che non possono essere evidenziati nel corso degli studi pre-registrativi.

L'operatore sanitario che osserva una sospetta reazione avversa ad un farmaco non deve essere assolutamente certo del nesso di causalità; il semplice sospetto di una reazione avversa legata alla somministrazione di un farmaco è di per sé una ragione sufficiente per segnalare.

La segnalazione spontanea non deve essere considerata come un semplice obbligo burocratico e la nuova normativa ha voluto rafforzare la valenza scientifica e culturale di essa, eliminando le sanzioni penali in caso di omissione e fornendo delle indicazioni precise sulla tipologia delle reazioni avverse che dovranno essere oggetto della segnalazione stessa.

In altri termini, si è cercato di definire una strategia nella sorveglianza spontanea focalizzando l'attenzione degli operatori sanitari sulle reazioni gravi ed inattese, a tutto vantaggio della qualità dell'informazione. Nel passato, infatti, l'obbligatorietà della segnalazione di ogni sospetta reazione avversa ha spesso creato un inutile "rumore di fondo" senza fornire informazioni aggiuntive sul profilo di sicurezza di farmaci di uso consolidato. In accordo con l'obiettivo principale della segnalazione spontanea, che è quello di individuare le reazioni avverse più rilevanti, agli operatori sanitari viene ora richiesto di segnalare **solo sospette reazioni gravi e/o inattese** per i farmaci in commercio da tempo, e **tutte le sospette reazioni nel caso di vaccini e farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo**.

La segnalazione delle sospette reazioni gravi e/o inattese rimane l'aspetto principale della Farmacovigilanza. Tuttavia, come già accade in altri Paesi, per i farmaci di più recente introduzione in commercio sembra opportuno continuare a raccogliere e valutare anche le sospette reazioni avverse non gravi e/o già conosciute. Lo scopo di tale monitoraggio intensivo è di completare, anche a maggior garanzia degli utilizzatori, il profilo di sicurezza di questi farmaci colmando le inevitabili lacune della sperimentazione pre-registrativa (quali il limitato numero di pazienti, la selezione di essi, il periodo limitato di trattamento).

Il decreto di istituzione dell'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo, pubblicato nella G.U. n. 279 del 01/12/2003, rappresenta l'evoluzione di quanto già disposto dal D.Lgs. 95/2003.

Questo primo elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo comprende **tutte le specialità medicinali la cui introduzione in commercio è avvenuta a partire dall'1 gennaio 2002**. Al riguardo, va tenuto presente che l'elenco comprende solo le nuove molecole introdotte sul mercato. Questo spiega, ad esempio, l'esclusione di tutti i generici anche se autorizzati dopo la data sopra citata. Si tratta di una lista dinamica che sarà aggiornata con cadenza almeno semestrale a cura del Ministero della Salute con i farmaci di nuova autorizzazione e che ha il solo significato di aggiornare gli operatori sanitari sulle specialità medicinali di più recente introduzione in commercio alle quali va attribuita una continuità di sorveglianza anche in assenza di problemi di sicurezza specifici.

Nei prossimi aggiornamenti dell'elenco potrebbero essere incluse anche nuove associazioni di farmaci singolarmente autorizzati da tempo, ovvero specialità medicinali di uso consolidato ma con nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove vie di somministrazione o potrebbero anche essere incluse altre molecole selezionate in base a criteri più scientifici ovvero sulla base del loro profilo beneficio/rischio. Il periodo di monitoraggio intensivo avrà tendenzialmente la **durata di due anni**, ma potrà essere prolungato o ridotto secondo il numero dei pazienti esposti e le informazioni raccolte nel corso delle valutazioni intermedie.

La modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è analoga alla procedura ordinaria:

- I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.
- I medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni al Responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per territorio, direttamente o, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione sanitaria

L'introduzione di un elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo rappresenta un'importante iniziativa nell'ambito del nuovo progetto di Farmacovigilanza nazionale. La cooperazione di tutti gli operatori sanitari costituisce un elemento essenziale per la realizzazione di tale progetto.

L'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo ed i suoi futuri aggiornamenti sono disponibili sul sito Internet ufficiale del Ministero della Salute ([www.salute.it](http://www.salute.it)) [www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/farmacovig.jsp](http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/farmacovig.jsp).



Riportiamo di seguito alcune note sui principali effetti indesiderati dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo. Per ogni principio attivo è specificato il gruppo ATC di appartenenza, le specialità medicinali autorizzate e la relativa classe di rimborsabilità:

#### INIBITORI DELLA POMPA ACIDA (A02BC)

**ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO.** Gli effetti indesiderati sono simili a quelli di altri inibitori della pompa protonica, e comprendono soprattutto: cefalea, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, stitichezza, meteorismo e dolore addominali) reazioni da ipersensibilità (rash, orticaria, angioedema, bronco-spasmo). Raramente si sono verificati casi di anafilassi, prurito, vertigine, edemi periferici, dolore muscolare e articolare, malessere, visione offuscata, depressione e secchezza delle fauci. Gli inibitori della pompa protonica riducono l'acidità gastrica e possono aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali.

AXAGON (a-c), ESOPRAL (a-c), LUCEN (a-c), NEXIUM (a-c)

#### ENZIMI DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE E DEL METABOLISMO (A16AB)

**AGALSIDASI BETA.** Durante l'infusione sono stati riportati febbre, brividi e ipertensione. Nella maggior parte dei pazienti sono apparsi anticorpi all'enzima ricombinante, tuttavia ciò non sembra condizionare la risposta clinica.

FABRAZYME (h-c)

#### ANTITROMBOTICI (B01AX)

**PROTEINA C UMANA.** Ad oggi sono disponibili solo pochi dati sugli effetti indesiderati in quanto non sono stati eseguiti studi prospettici sulla sicurezza. Raramente sono state osservate reazioni da ipersensibilità o allergiche (che possono includere angioedema, senso di bruciore o di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, rash cutaneo, orticaria generalizzata, cefalea, prurito, ipotensione, sonnolenza, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito, dispnea). Negli studi clinici condotti si sono verificati casi di reazioni allergiche. Esistono inoltre delle singole segnalazioni circa l'insorgenza di febbre, aritmia, sanguinamenti e trombosi durante il trattamento. Se il preparato viene usato in pazienti con grave deficit congenito di proteina C, possono svilupparsi anticorpi inibenti la proteina C.

CEPROTIN (h)

#### INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI (C01CE)

**LEVOSIMENDAN.** L'ipotensione (dose-dipendente) e l'aumento riflesso della frequenza del battito cardiaco sono le complicazioni più frequenti in seguito a trattamento endovenoso, e possono limitare la terapia. Altri effetti indesiderati sono nausea, cefalea e dolore nel sito di somministrazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca sono stati segnalati casi di ipokalemia correlata a miglioramento della gittata cardiaca o aumento della diuresi.

SIMDAX (c)

#### AGONISTI DEI RECETTORI DELL'IMIDAZOLINA (G02AC)

**MOXONIDINA.** I principali effetti indesiderati sono secchezza delle fauci (effetto più frequente), sonnolenza, tosse, vertigini, astenia, mal di testa, disturbi del sonno e vasodilatazione. In sperimentazioni non controllate sono stati registrati come effetti indesiderati gravi (circa 5/1.000 pazienti trattati): ipotensione ortostatica, ischemia cerebrale transitoria ed ematoma.

CYNT (c)

#### ANTIPERTENSIVI (C02KX)

**BOSENTAN MONOIDRATO.** Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono:

– riduzione dei livelli di emoglobina, edema, ipotensione, palpitazioni, cefalea (soprattutto in pazienti ipertesi trattati con dosaggi elevati es. 2000 mg/die), vampate e disturbi gastrointestinali (dispepsia, nausea, vomito soprattutto dopo somministrazione endovenosa)

Tra gli effetti indesiderati più gravi si sottolinea l'epatotossicità: Nei trial clinici sono stati osservati aumenti, dose-dipendenti, delle ALT e/o AST, generalmente asintomatici e reversibili dopo interruzione o sospensione del trattamento. Per gli effetti a lungo termine (superiore ad un mese di trattamento) sono necessari ulteriori studi.

TRACLEER (h-c)

#### ASSOCIAZIONI FISSE ESTRO-PROGESTINICHE (G03AA)

**DROSPIRENONE.** Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono:

– disturbi gastro intestinali (crampi addominali, gonfiore, nausea e vomito), amenorrea, emorragia, alterazioni del flusso mestruale, perdite ematiche, alterazioni del seno (ingrossamento, tensione, secrezione), emicrania, depressione, alterazioni del peso corporeo

Gli effetti indesiderati più gravi sono:

– tromboembolismo arterioso, embolismo polmonare, tromboflebite, emorragia cerebrale, trombosi cerebrale

– disturbi alla cistifellea, adenoma epatico o tumori epatici benigni, ipertensione, infarto del miocardio.

YARINA (c), YASMIN (c)

#### PREPARATI SEQUENZIALI ESTRO-PROGESTINICI (G03FB)

**ESTRADIOLO EMIDRATO LEVONORGESTREL.** Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono:

– disturbi gastro intestinali (crampi addominali, gonfiore, nausea e vomito), amenorrea, emorragia, alterazioni del flusso mestruale, perdite ematiche, alterazioni del seno (ingrossamento, tensione, secrezione), cefalea, alterazioni dell'umore, alterazioni del peso corporeo.

Gli effetti indesiderati più gravi sono:

– tromboembolismo arterioso, embolismo polmonare, tromboflebite, emorragia cerebrale, trombosi cerebrale

– disturbi alla cistifellea, adenoma epatico o tumori epatici benigni, ipertensione, infarto del miocardio.

COMBISEVEN (a-c)

#### ANTISPASTICI URINARI (G04BD)

**TROSPIMUM CLORURO.** I principali effetti indesiderati degli antimuscarinici con composti quaternari di ammonio includono: cefalea (osservata con maggiore frequenza quando il farmaco è somministrato per via orale a dosi superiori ai 120 mg); tachicardia, palpitazioni, vampate e stordimento; stitichezza, nausea, vomito e sensazione di gonfiore; difficoltà della minzione e ritenzione urinaria; annebbiamento della vista, cicloplegia, xerostomia, midriasi, fotofobia e aumento della pressione oculare; inibizione della secrezione bronchiale, dolore toracico, dispnea, rash e astenia.

URAPLEX (c)

#### FARMACI USATI NELLA DISFUNZIONE DELL'EREZIONE (G04BE)

**APOMORFINA.** Gli effetti indesiderati più frequenti osservati in corso di trattamento sono stati nausea, cefalea e vertigini. Reazioni avverse gravi non comuni sono state lo svenimento e la sincope, una sindrome vasovagale transitoria autolimitante.

IXENSE (c), TALUVIAN (c), UPRIMA (c)

**TADALAFIL.** Gli effetti indesiderati più comuni sono cefalea, dolori alla schiena, dispepsia, mialgia, rinite (congestione nasale) e vasodilatazione (vampate di calore). Negli studi disponibili non è stato riportato alcun caso di disturbo visivo.

CIALIS (c)

**VARDENAFIL.** Gli effetti indesiderati più frequenti osservati nel corso del trattamento sono stati cefalea, vasodilatazione, dispepsia, nausea senso di instabilità e rinite (congestione nasale). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente passeggeri e di intensità lieve o moderata. Il vardenafil (come gli altri farmaci appartenenti alla stessa categoria) non dovrebbe essere somministrato ai pazienti con angina che assumono nitrati.

LEVITRA (c), VIVANZA (c)

## MACROLIDI (J01FA)

**TELITROMICINA.** Le reazioni negative considerate come eventualmente connesse al trattamento hanno interessato il 35,8% dei pazienti trattati con telitromicina, rispetto al 28,3% dei comparatori. Come per tutti i macrolidi, gli effetti indesiderati più comuni interessano principalmente i sistemi digestivo e nervoso, con manifestazioni quali diarrea, nausea, cefalea e vertigini. La frequenza e la gravità dell'incremento dell'attività enzimatica del fegato e dell'epatopatia sembrano simili a quelle delle claritromicina ma giustificano un attento controllo nella fase post marketing, come pure il potenziale prolungamento dell'intervallo QT.

KETEK (a-c), LEVIAX (c)

## ANTIBATTERICI (J01XX)

**LINEZOLID.** Gli effetti indesiderati più frequenti sono nausea, diarrea e cefalea. Sono stati segnalati disturbi ematopoietici (anemia, leucopenia, aplasia delle cellule della serie rossa, pancitopenia e trombocitopenia). Sono stati riportati anche casi di colite pseudomembranosa o superinfezione, di neuropatia periferica e neuropatia ottica in associazione con terapia a base di linezolid. Sebbene i casi di neuropatia siano stati riportati principalmente in pazienti trattati per un periodo superiore a 28 giorni, alcuni casi sono stati riportati anche con cicli di terapia più brevi.

GABRIOX (h-c), LINEZOLID PHARMACIA (h-c), ZYVOXID (h-c)

## DERIVATI TRIAZOLICI (J02AC)

**VORICONAZOLO.** Gli effetti indesiderati più frequenti sono soprattutto disturbi della vista, ma anche febbre, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, sepsi, edema periferico, dolore addominale e disturbi respiratori. Gli effetti indesiderati più gravi sono reazioni anafilattiche (rare), insufficienza renale (rara); sindrome di Stevens-Johnsons (rara), insufficienza epatica (rara). Sono state osservate anomalie nei test di funzione epatica pertanto se ne consiglia l'effettuazione durante la terapia. La maggior parte delle anomalie epatiche sono state risolte durante terapia. Le anomalie epatiche hanno comportato l'interruzione della terapia con il farmaco nel 4-8% dei pazienti.

VFEND (h-c)

## ANTIMICOTICI PER USO SISTEMICO (J02AX)

**CASPOFUNGIN.** Effetti indesiderati osservati in corso di trattamento sono gonfiore del viso, prurito, rash, febbre, complicazioni connesse all'infusione (es. tromboflebite), nausea, vomito, vampate, cefalea, e aumento dell'amminotransferasi. Casi di anafilassi si sono verificati raramente. Sono stati osservati aumenti dell'amminotransferasi anche durante l'uso combinato con ciclosporina. Tuttavia, il caspofungin risulta meno tossico della amfotericina B.

CANCIDAS (h)

## NUCLEOSIDI E NUCLEOTIDI, ESCLUSI GLI INIBITORI DELLA TRANSCRITTASI INVERSA (J05AB)

**FAMCICLOVIR.** I principali effetti indesiderati sono cefalea, vertigini, nausea e diarrea; di rado vertigini, confusione, allucinazioni, rash cutanei. Nei pazienti immunodepressi sono stati segnalati dolore addominale e febbre.

EMADOTE (c), FAMVIR (a-c), ZIRAVIR (c)

**TENOFOVIR DISOPROXIL.** Gli effetti indesiderati più comuni sono disturbi gastrointestinali, di grado lieve o moderato, come nausea (11%), diarrea (9%), vomito (5%), meteorismo (4%), dolore addominale (3%), e inoltre anoressia (3%) e disturbi del sistema nervoso come vertigini. Tra gli effetti indesiderati più gravi possono verificarsi epatomegalia e steatosi anche in assenza di un marcato aumento dei livelli delle transaminasi. Ciò si è osservato maggiormente nelle donne, fattori di rischio potrebbero essere: l'obesità e un'esposizione prolungata. In associazione con tenofovir sono stati segnalati anche dispnea, pancreatite, ipofosfatemia (il meccanismo d'azione di questa anomalia non è stato ancora chiarito) e acidosi lattica.

VIREAD (h)

## ANALOGHI DELLA PIRIMIDINA (L01BC)

**TEGAFUR.** Gli effetti indesiderati più frequenti sono: nausea, vomito, stomatite, diarrea, rash cutaneo, e neurotossicità (vertigini, confusione, atassia). Questi effetti possono essere minimizzati con somministrazione per via orale in regime continuativo e a basso dosaggio. La tossicità ematologica (leucopenia, trombocitopenia) in seguito a somministrazione endovenosa o orale è stata generalmente minima e minore di quella osservata con 5-fluorouracile per via endovenosa. Sono stati segnalati casi di ipotensione con vampate in seguito a rapida somministrazione del farmaco per via endovenosa; questi effetti possono essere minimizzati con una infusione lenta del farmaco.

CITOFUR (a), UFT (c)

## ANTICORPI MONOCLONALI (L01XC)

**ALEMTUZUMAB.** Gli eventi avversi più significativi osservati nel corso del trattamento sono infezioni, nel quadro della generale immunosoppressione [infezioni opportunistiche (37%) e tossicità ematologica grave e prolungata: anemia (47%), neutropenia (70%), trombocitopenia (62%), anemia emolitica autoimmune (rara)] e reazioni legate all'infusione (ipotensione, broncospasmo, fiato corto, febbre, brividi, tremore, prurito e rash). Il rischio di infezioni è inerente alla malattia e aumenta con il trattamento citostatico. La maggior parte delle reazioni legate all'infusione sono di entità lieve o moderata e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto si trovano adeguate raccomandazioni sulla premedicazione e sull'escalation della dose al fine di evitare o migliorare questi eventi. Altri effetti indesiderati comuni sono nausea (54%), vomito (41%), diarrea (22%), cefalea (24%), vertigini (12%), tremore (7%) e affaticamento.

MABCAMPATH (h)

## ANTINEOPLASTICI (L01XX)

**MILTEFOSINE.** I principali effetti indesiderati sono: mielosoppressione come leucocitosi e trombocitosi, irritazione gastrointestinale (nausea, vomito e stitichezza) e tossicità renale (elevazione dei livelli sierici di creatinina). Sintomi di irritazione locale sono frequenti, compresi prurito, eritema, secchezza cutanea e "skin tightness" (pelle tesa). Normalmente questi effetti non sono talmente gravi da causare l'interruzione della terapia.

MILTEX (c)

## CITOCINE ED IMMUNOMODULATORI (L03AX)

**GLATIRAMER ACETATO.** I più frequenti effetti indesiderati segnalati sono reazioni nel sito d'iniezione (dolore, eritema, prurito, bruciore, infiammazione, edema localizzato e/o gonfiore), arrossamento generalizzato, vasodilatazione, tremori, sudorazione, dolore al torace, palpazioni, tachicardia e dispnea. In alcune sperimentazioni cliniche sono stati segnalati ipertensione, dispepsia, stitichezza, disfagia, incontinenza fecale, meteorismo, nausea e vomito, gastrite, secchezza delle fauci, lievi sintomi di artralgia, miastenia, e mialgia. In alcuni pazienti è stata segnalata depressione.

Teoricamente, in base alla natura proteica del glatiramer, è possibile l'anafilassi.

COPAXONE (c)

## SOSTANZE AD AZIONE IMMUNOSOPPRESSIVA SELETTIVA (L04AA)

**DACLIZUMAB.** Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza sono disturbi gastrointestinali (costipazione, nausea, vomito).

Sono stati segnalati anche ipertensione, ipotensione, tachicardia, disordini metabolici e nutrizionali, dolore al torace, dispnea, edema, edema polmonare, tosse, trombosi, emorragia, disturbi della coagulazione, necrosi tubulare renale, disuria, febbre, infezioni, disturbi linfoproliferativi, vertigini, affaticamento, cefalea, tremore e anafilassi.

ZENAPAX (h)

**ANAKINRA.** Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza in corso di trattamento sono: reazioni nel sito di iniezione (eritema, ecchimosi, prurito, infiammazione, dolore, e gonfiore), cefalea, neutropenia e infezioni gravi. La terapia con Anakinra non dovrebbe essere intrapresa in pazienti con infezioni attive o neutropenia. Il trattamento concomitante con etanercept è stato associato ad una maggiore incidenza di infezioni gravi e neutropenia.

KINERET (h-c)



### DERIVATI DELL'ACIDO ACETICO E SOSTANZE CORRELATE (M01AB)

**ACECLOFENAC.** Aceclofenac è generalmente ben tollerato; gli eventi indesiderati più frequentemente segnalati nelle sperimentazioni cliniche sono stati disturbi gastrointestinali. Sono stati segnalati anche casi di vasculite leucocitoclastica e prurito. Poiché aceclofenac viene metabolizzato in diclofenac, dovrebbe essere evitato in pazienti con storia di ipersensibilità a diclofenac.

AIRTAL (a), GLADIO (a-c), KAFENAC (sospesa)

### BIFOSFONATI (M05BA)

**ACIDO ZOLEDRONICO.** Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati durante il trattamento sono: aumento della temperatura corporea, sindrome simil-influenzale (consistente in febbre, brividi, vomito, dolori alle ossa, artralgia, affaticamento, confusione, sete, pancitopenia e bradicardia). Possono verificarsi anche ipocalcemia, ipomagnesemia, ipofosfatemia, dolori addominali, diarrea, nausea, vomito, tosse, dispnea, cefalea, parestesia, reazioni nel sito di iniezione e anemia.

Sono stati riportati alcuni casi di compromissione della funzionalità renale, sebbene possano avere contribuito anche altri fattori di rischio nei pazienti affetti da ipercalcemia neoplastica.

ZOMETA (h-c)

**NERIDRONATO SODICO.** L'acido neridronico è un aminobifosfonato con proprietà simili a quelle dei bifosfonati in generale. I bifosfonati possono causare disturbi gastrointestinali quali dolore addominale, nausea e vomito, diarrea o stitichezza. Possono verificarsi anche disturbi elettrolitici, più frequentemente ipocalcemia e ipofosfatemia, dolore muscoloscheletrico, cefalea, reazioni locali che comprendono tromboflebite, soprattutto dopo somministrazione per via parenterale. Le reazioni di ipersensibilità sono rare anche se sono stati segnalati angioedema, rash, e prurito. Altri rari effetti indesiderati sono disturbi ematici quali leucopenia e alterazioni degli enzimatici epatici.

NERIXIA (a)

### FARMACI PER LE AZIONI DEL SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO (M09AX)

**OSTEOGENIC PROTEIN 1.** Gli eventi indesiderati più frequentemente osservati in corso di trattamento sono stati eritema, sensibilità e gonfiore al sito di iniezione ed ossificazione eterotopica/miosite ossificante.

OSIGRAFT (c)

### AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI-5HT<sub>1</sub> (N02CC)

**ALMOTRIPTAN D,L-IDROGENOMALATO.** Gli effetti indesiderati più comuni sono: nausea, sonnolenza, cefalea, parestesia, astenia e secchezza delle fauci; i più gravi sono: crisi ipertensive e disturbi cardiovascolari o cerebrovascolari (rari). I pazienti con CAD (Coronary Artery Disease) possono presentare un maggiore rischio di coronaropatia con segni e sintomi compatibili con l'ischemia miocardica o infarto, tachicardia, o fibrillazione ventricolare.

ALMOGRAN (a-c), ALMOTREX (a-c)

**ELETRIPTAN BROMIDRATO.** Nel corso delle sperimentazioni cliniche controllate sono stati segnalati con maggior frequenza i seguenti effetti indesiderati: vertigini, sonnolenza, nausea, astenia, secchezza delle fauci, parestesia, cefalea, difficoltà di respiro/dolore/pressione al torace o dolore/pressione/crampi addominali, vomito, dispepsia, o disfagia. Gli effetti indesiderati più gravi che possono manifestarsi in corso di trattamento sono: ipertensione acuta, ischemia cardiovascolare (angina, MI, aritmia, blocco cardiaco), ischemia cerebrovascolare (ictus, TIA), neuropatia (afasia, distonia, emiplegia, crisi oculogira).

RELERT (c), RELPAX (a-c)

### ANTISTAMINICI PER USO SISTEMICO (R06AX)

**EBASTINA.** I principali effetti indesiderati sono: cefalea, sonnolenza, secchezza delle fauci, nausea, aumento dell'appetito e diarrea. Ketoconazolo e eritromicina possono inibire il metabolismo dell'ebastina, tuttavia, ciò non è stato associato ad alterazioni dell'intervallo QTc.

CLEVER (c), KESTINE (c)

**DES Loratadina.** Gli effetti indesiderati più comunemente osservati durante il trattamento sono: secchezza delle fauci, sonnolenza e affaticamento. Sono state segnalate anche vertigini, sintomi similinfluenzali, mialgia, faringite e reazioni di ipersensibilità quali rash, prurito, orticaria, edema, dispnea, e anafilassi.

AERIUS (c)

### ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI OFTALMOLOGICI (S01BC)

**PRANOPROFENE.** Gli effetti indesiderati si verificano con scarsa incidenza e sono prevalentemente effetti oculari. Occasionalmente sono stati riferiti effetti quali irritazione all'instillazione, discomfort, dolore, prurito, rossore, secchezza, gonfiore, iperemia congiuntivale, blefarite o secrezione. Sono state inoltre raramente osservate lacrimazione, cheratite superficiale diffusa, sensazione di corpo estraneo e chemosi.

OFTALAR (c), PRANOFLOG (c)

### PREPARATI ANTIGLAUCOMA (S01EX)

**BIMATOPROST.** Gli effetti indesiderati più significativi e più comuni osservati sono effetti oculari, essenzialmente iperemia congiuntivale, alterazioni delle ciglia e delle palpebre, pigmentazione dell'iride e prurito oculare. Gli effetti indesiderati sistemici più comunemente riscontrati sono mal di testa, aumento della funzionalità epatica e ipertensione.

LUMIGAN (a)

**TRAVOPROST.** Gli effetti indesiderati riscontrati con maggiore frequenza sono essenzialmente iperemia oculare, riduzione del visus, bruciore o dolore puntorio a livello oculare, fotofobia e cheratite,. Nel 5% dei pazienti si verifica un aumento della pigmentazione dell'iride (pigmentazione bruna); sono state segnalate anche un'aumentata pigmentazione delle palpebre e alterazioni delle ciglia. Gli effetti indesiderati sistemici più comunemente riscontrati sono mal di testa, astenia e ipotensione; raramente possono manifestarsi anche angina pectoris, bradicardia, dolore al torace.

TRAVATAN (a-c)

### ANTIALLERGICI OFTALMOLOGICI (S01GX)

**OLOPATADINA.** I più comuni effetti indesiderati a livello oculare comprendono: bruciore o dolore puntorio oculare, xerofthalmia, sensazione di corpo estraneo, iperemia, cheratite, blefarite, e prurito. Gli effetti indesiderati sistemici più comunemente riscontrati comprendono: emicrania, astenia, sindrome da raffreddamento, faringite, rinite, sinusite, sopore e disgeusia. Olopatadina non dovrebbe essere usato con le lenti a contatto.

OPATANOL (c)

### MEZZI DI CONTRASTO SUPERPARAMAGNETICI (V08CB)

**FERUCARBOTRAN.** Sono state riferite reazioni avverse transitorie, come ad esempio dolori lombari (4,8%), dolori toracici (1,5%), flushing (1%), vampate (1%), dispnea (0,7%) leggere variazioni della pressione arteriosa (0,7%), cefalea (0,6%) e nausea (0,6%). Se durante l'infusione compare un dolore lombare di intensità da leggera a forte, l'infusione deve essere sospesa ed il paziente deve essere controllato. Di solito il dolore scompare entro mezz'ora senza terapia. Possono verificarsi reazioni di tipo anafilattico (ipotensione, dispnea, orticaria, edema facciale, eruzioni cutanee).

ENDOREM (c), RESOVIST (c)

### COMPOSTI DELLO IODIO-123I (V09AB)

**IOFLUPANO IODIO 123I.** Gli effetti indesiderati più gravi osservati sono cefalea e sindrome extrapiramidale (un caso ciascuno) e gli effetti più frequenti sono stati cefalea, vertigini e aumento dell'appetito.

DATSCAN (c)

# La nuova scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa

Con DM 12/12/2003 pubblicato nella G.U. n. 36 del 13/02/2004 è stata approvata la nuova scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR).

Le principali novità apportate dall'adozione di tale nuovo modello di scheda sono:

1. La nuova scheda è da utilizzare per segnalare le sospette reazioni avverse a tutti i farmaci inclusi i vaccini;
2. La differenziazione in campi obbligatori e facoltativi è stata eliminata.

Nella tabella di seguito riportata sono specificate in dettaglio le modalità di compilazione di ogni campo e le motivazioni relative alla loro esistenza. È importante che queste informazioni siano tenute in considerazione durante la compilazione al fine di assicurare la qualità della segnalazione, che è determinata dalla congruità, completezza e precisione con cui sono riportati i dati.

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>.

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:	
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: (spesare risultati e data in cui gli accertamenti sono stati eseguiti)				<input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO DEPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
				9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL.../.../... <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVASATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL.../.../... <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> cause sconosciute <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESSE: specificare					
In caso di sospensione compilare i campi da 10 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACINO SOSPETTO (di nome nella società commerciale*)					
A) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiami e l'ora della somministrazione					
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: si / no	B: si / no	C: si / no	
17. LA REAZIONE E' INSORRITA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: si / no	B: si / no	C: si / no	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: si / no	B: si / no	C: si / no	
18. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA SOMMINISTRAZIONE?		A: si / no	B: si / no	C: si / no	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: _____ B: _____ C: _____					
21. FARMACO(S) CONCOMITANTE(S), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare)					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini amministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			26. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		<input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO	NOME E COGNOME		SESSO
25. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE		TEL E FAX	
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		E-MAIL	



n° campo	Intestazione del campo	Modalità di compilazione	Motivazione
	Codice della reazione	Da compilarsi a cura del Responsabile di Farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.	Per l'archiviazione e per il rintracciamento della segnalazione ad es. in caso di follow-up.
1	Nome del Paziente	Riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome.	Per l'identificazione del caso. Queste informazioni consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.
2	Data di nascita:	L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, è importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino.	
4	Data di insorgenza ADR e date di inizio e fine terapia	È importante assicurarsi che queste date siano congrue tra di loro.	Per stabilire la correlazione temporale tra assunzione del F e ADR
6	Reazione	Tutte le ADR sono codificate secondo i "preferred terms" della WHO-ART.	Fondamentale per la valutazione e per descrivere in maniera chiara e meno fantasiosa possibile l'ADR che deve poi essere codificata da chi inserisce la segnalazioni in banca dati.
7	Gravità	Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione In caso di anomalie congenite e difetti alla nascita in neonati la scheda deve essere compilata con i dati della madre. Alla scheda stessa deve essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici descriva in modo dettagliato la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa.	Le segnalazioni di ADR hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato
8	Esami di laboratorio e strumentali	Riportare risultati e date degli esami rilevanti ai fini della ADR	Per descrivere con maggiore precisione la ADR. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.
9	Esito	Le frasi "il F può aver contribuito" oppure "non dovuto al F" sono relativi ai casi fatali. Riportare anche le date di guarigione o di decesso.	Per la valutazione della ADR è importante conoscere come evolve la reazione.
10	Azioni intraprese	Precisare se la reazione è stata trattata e come. È possibile allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliere, relazioni cliniche, ecc...	La conoscenza di terapie specifiche per il trattamento della ADR contribuisce a migliorare la valutazione del caso.
11	F sospetto	Riportare: - Il nome commerciale del F e non solo il principio attivo - Il dosaggio - l'ora della somministrazione ed il numero di dose (I, II, III o di richiamo), lotto e data di scadenza in caso di vaccini.	Il nome commerciale è importante per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del F sospetto di assolvere ai numerosi obblighi previsti dalla legge.
16	Il F è stato sospeso?	Si o No.	Contiene informazioni relative al Dechallenge e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR.
17	La reazione è migliorata dopo la sospensione	Si o No.	Contiene informazioni relative al Dechallenge e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR.
18	Il F è stato ripreso?	Si o No.	Contiene informazioni relative al Rechallenge e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR.
19	I sintomi sono ricomparsi dopo la risomministrazione?	Si o No.	Contiene informazioni relative al Rechallenge e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR.
20	Indicazione terapeutica	Le indicazioni per cui il F è stato usato vanno riportate nel modo più preciso possibile secondo la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX).	Da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Questa informazione è anche importante per capire la gravità della malattia trattata e quindi il livello di rischio accettabile per il paziente.
21	F concomitanti	Sono da considerare F concomitanti quelli somministrati contemporaneamente al F identificato come sospetto e quelli somministrati sino a 15 giorni prima della comparsa dell'ADR. In caso di vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.	Per valutare le possibili interazioni.
22	Uso concomitante di altri prodotti	Riportare la somministrazione concomitante di integratori alimentari, prodotti erboristici ecc...	Per valutare le possibili interazioni.
23	Condizioni predisponenti	In caso di vaccini riportare: i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante, la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.	Per accertare la presenza o meno di cause alternative al F nel determinare la reazione avversa.
24	Fonte	In caso di "Altro" deve essere specificato chiaramente la tipologia di segnalatore.	Per conoscere la provenienza della segnalazione in particolare se dall'ospedale o dal territorio.
25	Segnalatore	il segnalatore deve essere chiaramente identificabile.	Per potere contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up e anche perchè non sono accettabili schede anonime.

F= farmaco; ADR= Adverse Drug Reaction; WHO-ART= World Health Organisation - Adverse Reaction Terminology; ICD IX= International Classification Disease

# Terapia Ormonale Sostitutiva ancora qualche ritocco alle indicazioni

Oggetto di contestazioni e continue ridefinizioni delle indicazioni terapeutiche, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stata recentemente sottoposta ad un'ampia revisione, a livello europeo, del rapporto beneficio-rischio riguardo al suo utilizzo a lungo termine. L'ultimo intervento di politica regolatoria, che ha preso in esame prevalentemente studi apparsi negli ultimi anni nella letteratura scientifica, è stato quello del gruppo di esperti nominato *ad hoc* dal Comitato Scientifico (CPMP) dell'EMA (European Medicines Evaluation Agency), sotto l'esplicita richiesta di alcuni Stati Membri dell'unione europea.

Un'approfondita revisione della letteratura ha portato alla definizione di un documento finale<sup>1</sup> che in sostanza toglie alla TOS tutte le maggiori indicazioni di tipo preventivo e che può essere sintetizzata in: "la TOS non deve più essere considerata quale terapia di prima scelta nella prevenzione dell'osteoporosi".

Rimane indicata per il trattamento sintomatologico a breve termine nelle donne in post-menopausa e un'opzione solo per le donne intolleranti ad altre terapie di profilassi per l'osteoporosi.

RACCOMANDAZIONI DEL PUBLIC STATEMENT DELL'EMA, APPROVATE DAI RESPONSABILI DELLE AGENZIE REGOLATORIE NAZIONALI EUROPEE:

- Nel trattamento della sintomatologia menopausale, la TOS reca beneficio se usata per brevi periodi di tempo. Deve comunque essere utilizzata la minima dose efficace e per un periodo di trattamento il più breve possibile.
- Il beneficio/rischio della TOS nell'uso a lungo termine per la prevenzione dell'osteoporosi, suggerisce che non deve essere la terapia di prima scelta.
- La TOS non è di alcun beneficio nelle donne sane che non presentano i sintomi della menopausa.

## La storia dei dati recenti su efficacia e sicurezza

Prima della pubblicazione dello studio HERS<sup>2</sup>, apparsa nel 1998, molti studi osservazionali non randomizzati facevano supporre un marcato effetto preventivo della TOS a base di soli estrogeni o in terapia combinata estro-progestinica per eventi cardiovascolari e per l'osteoporosi. Pertanto questa terapia veniva prescritta alle donne in menopausa a scopo sia sintomatico che preventivo. Tuttavia alcune revisioni avevano già sollevavano dubbi riguardo alla appropriatezza del trattamento in donne sane invitando alla cautela<sup>3</sup>.

In particolare, lo studio randomizzato HERS e il suo follow-up (HERS II<sup>4,5</sup>) dimostrarono che la terapia ormonale sostitutiva aumentava il rischio d'infarto nel miocardio e di tromboembolismo venoso (TEV), soprattutto per il primo anno di trattamento. A ciò si aggiungeva anche un maggiore rischio di ictus ischemico.

Nel luglio del 2002 è stato pubblicato un grande trial clinico (WHI<sup>6</sup>) decisivo per la valutazione della terapia ormonale sostitutiva a lungo termine. I risultati hanno fatto emergere un profilo preventivo della TOS decisamente sfavorevole a livello cardiovascolare. In

effetti un braccio dello studio è stato interrotto prematuramente a causa dell'aumentato rischio di eventi cardiovascolari, oltre che di carcinoma mammario invasivo.

In questo ultimo anno due importanti studi hanno fatto decadere le aspettative riguardo ai possibili effetti preventivi della TOS in campo cognitivo e dell'osteoporosi. Il WHIMS<sup>7,8</sup>, pubblicato nel mese di maggio del 2003, ha messo in luce come la TOS non abbia effetti positivi sulla funzione cognitiva, ma può addirittura aumentare il rischio di demenza nelle pazienti anziane e non influisce positivamente sulla qualità della vita delle donne che non presentano i sintomi della menopausa. Il Million Women Study<sup>9</sup>, pubblicato nell'agosto del 2003, ha mostrato che nella TOS combinata (estrogeno-progestinica) l'aumento del rischio di cancro al seno (RR 2,00 IC 95% 1,88-2,12) è molto più alto rispetto alla TOS con soli estrogeni (RR 1,65 IC 95% 1,58-1,75), per quanto sia noto che la TOS combinata riduce il rischio di cancro dell'endometrio rispetto alla monoterapia estrogena. Rimangono comunque confermati gli effetti positivi della TOS per il trattamento a breve termine dei sintomi climaterici (vampate, secchezza vaginale, sudorazione notturna) che influiscono negativamente sulla qualità della vita.

Le conclusioni della revisione pubblicata dall'EMA<sup>10</sup> si applicheranno a tutti i prodotti convenzionali utilizzati per la TOS a base di soli estrogeni, estrogeni in combinazione con progestinici e tibolone autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (Box 1) attraverso una azione regolatoria che avverrà contemporaneamente in tutti i Paesi europei e consisterà in un adeguamento delle Indicazioni Terapeutiche approvate e in un aggiornamento, sulla base delle nuove evidenze, delle altre informazioni riportate nei riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e nei Foglietti Illustrativi.

BOX 1. SPECIALITÀ MEDICINALI INTERESSATE DALLA MODIFICA DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE AI SENSI DEL DECERTO 9 DICEMBRE 2003<sup>11</sup>:

Solo Estrogeni	HRT in associazione
<i>Cerotti transdermici</i>	<i>Compresse orali</i>
Armonil 50, 100	Activelle
Dermestril 50, 100	Femoston 1-5;2/10; L
Epiestrol 50, 100	1/10
Estraderm TTS	Kliogest cpr
Estraderm MX	Nuvelle
Estradiolo Angelini	Premelle C
Estroclim	Premelle S
Estroclim MX	Premelle Sequenziale
Femseven	Prempak
Menorest	Totelle
Premarin	Trisequens
System	
<i>Altro</i>	<i>Cerotti transdermici</i>
Livial cpr	Estalis Sequi
	Estracomb TTS





Benefici e rischi della TOS emersi dalla revisione condotta dal gruppo di esperti del CPMP.

#### Benefici:

- Sollievo dei sintomi climaterici vasomotori
- Prevenzione di perdita di massa ossea e di fratture, durante la TOS, in donne con o senza fattori di rischio per l'osteoporosi
- Prevenzione del cancro colon-rettale.

#### Rischi:

- Aumento di rischio relativo di cancro al seno in relazione alla durata della terapia. Il rischio scompare dopo 5 anni dall'interruzione della TOS.
- Aumento di rischio di cancro all'endometrio, in funzione della durata della terapia a base di soli estrogeni, in donne non isterectomizzate.
- Aumento di rischio di malattie cardiovascolari, tromboembolismo venoso (VTE) e ictus durante il trattamento. Il rischio di CAD e VTE sembra essere maggiore durante il primo anno di terapia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Documento tradotto dal ministero della Salute: <http://www.ministerosalute.it/> (accesso verificato il 07/01/04).
2. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-42.
3. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315: 149-153.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 49-57.
5. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, and Heart and Estrogen/progestin replacement Study Follow-up (HERS II): Noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58-66
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women-The Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2003; 289 (24):3243-3253
7. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen Plus Progestin and Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women-The Women's Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2651-2662
8. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women's Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2663-2672.
9. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003; 362: 419-27
10. Documento pubblicato dall'EMA: <http://www.emea.eu.int/> (accesso verificato il 07/01/04).
11. Gazzetta Ufficiale, *Serie generale* anno 144°- n. 296. Decreto 9 dicembre 2003

## TOS: i dati OsMed sul consumo dei farmaci

I grafici riportati sintetizzano l'andamento dei consumi, dal 2001 a settembre 2003, dei farmaci usati in Italia per la TOS, che saranno oggetto della revisione delle indicazioni terapeutiche (vedi box 2 pag.).

Dall'esame dei dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed)

si osserva (grafico 1) una progressiva diminuzione dei consumi di estrogeni in monoterapia a fronte di un andamento pressoché costante nel consumo di estro-progestinici in associazione, nonostante la pubblicazione delle evidenze emerse dal WHI, apparse nel luglio 2002. Il trattamento con soli estrogeni rimane comunque il più utilizzato.

GRAFICO 1. TOS: CONSUMI FARMACEUTICI 2001-2003 SIA PUBBLICI SIA PRIVATI (FONTE: OSMED)

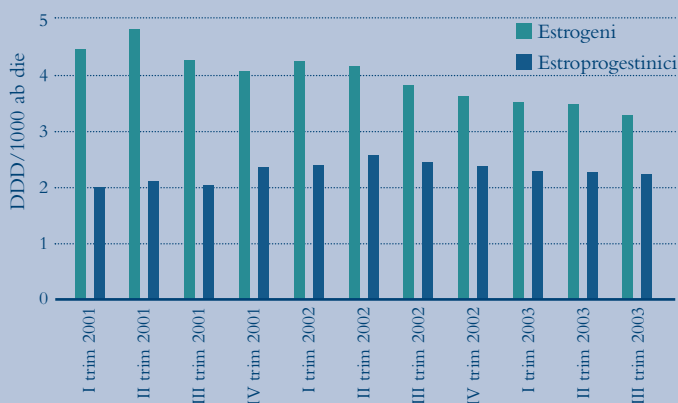
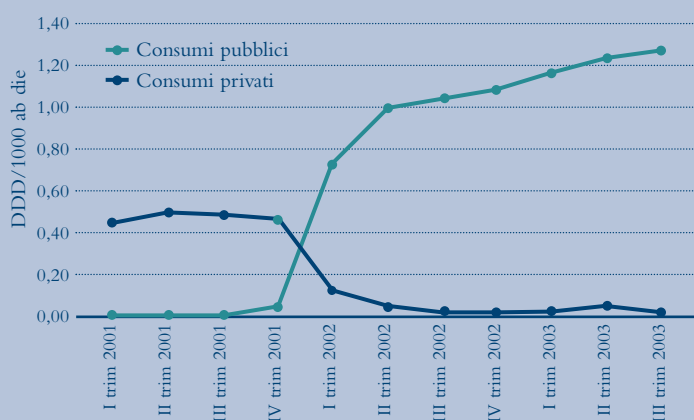


GRAFICO 2. TIBOLONE: SPESA E CONSUMI 2001-2003. (FONTE: OSMED)



si osserva (grafico 1) una progressiva diminuzione dei consumi di estrogeni in monoterapia a fronte di un andamento pressoché costante nel consumo di estro-progestinici in associazione, nonostante la pubblicazione delle evidenze emerse dal WHI, apparse nel luglio 2002. Il trattamento con soli estrogeni rimane comunque il più utilizzato.

L'andamento dei consumi del tibolone (grafico 2), indicato per la terapia dei sintomi vasomotori post-menopausali e per la profilassi della osteoporosi, subisce una radicale inversione di tendenza da privato a pubblico dalla fine del 2001. Nel dicembre 2001, infatti, il Livial ha subito un cambiamento di prezzo ed è stato inserito nella fascia rimborsabile (classe A).



# Prevenzione dell'osteoporosi e Terapia Ormonale Sostitutiva

## I consigli alle donne

*Cara signora, avrà letto che esperti europei hanno sconsigliato di utilizzare la TOS come terapia di prima scelta per la prevenzione dell'osteoporosi. Questa decisione, presa a seguito di una revisione dei rischi e dei benefici della TOS, riguarda tutti i paesi europei. Se è preoccupata dopo aver letto le informazioni di seguito riportate, può rivolgersi al suo medico. Non importa sostituire subito la terapia*

### Utilizzo della TOS

I farmaci utilizzati per la TOS (contenenti estrogeni da soli o in combinazione con progestinici) sono autorizzati all'immissione in commercio per alleviare i fastidiosi sintomi della menopausa, quali vampate di calore, secchezza vaginale e sudorazione notturna. Alcuni di questi medicinali vengono messi in commercio per un utilizzo a lungo termine per la prevenzione dell'osteoporosi, che può provocare fratture ossee.

### Ulteriore revisione dei rischi e dei benefici della TOS

Recenti pubblicazioni (come la Women's Health Initiative (WHI) e il UK Million Women Study) hanno messo in luce una serie di problematiche sulla sicurezza dell'uso a lungo termine della TOS. In conseguenza a ciò, un gruppo di esperti sulla TOS, provenienti da diversi paesi europei, ha rivalutato tutti i rischi e i benefici della TOS e ha fornito nuove raccomandazioni circa il suo utilizzo. Le conclusioni tratte dalla revisione sono le seguenti:

- Per il trattamento a breve termine dei sintomi della menopausa, il rapporto rischi-benefici è favorevole – la TOS rimane in questo caso una giusta opzione di trattamento.
- Per il trattamento a lungo termine per la prevenzione dell'osteoporosi, il rapporto benefici-rischi non è favorevole. La TOS dovrebbe essere utilizzata per la prevenzione dell'osteoporosi da coloro che non possono assumere altri trattamenti preventivi dell'osteoporosi o per i quali altri trattamenti risultano non efficaci.
- In donne sane senza sintomi, il rapporto rischi-benefici è di solito non favorevole e si sconsiglia un utilizzo della TOS.

### Messaggio chiave

- Non vi è alcuna urgenza di contattare il medico.
- Non è necessario sostituire la terapia se utilizza la TOS a breve termine per alleviare i sintomi della menopausa, ma dovrebbe parlarne ogni anno con il medico per accertarsi che sia ancora il trattamento adatto a lei.
- Se ha un'età di 50 o più anni ed è in trattamento con TOS per la prevenzione dell'osteoporosi (e non soffre dei sintomi della menopausa), dovrebbe contattare il medico per accertarsi se una terapia alternativa può essere più adatta a lei.
- Non è necessario sostituire il trattamento con TOS se ha esperienza di menopausa precoce, e non ha ancora 50 anni di età. La terapia dovrebbe essere riesaminata regolarmente e il medico potrebbe suggerirle di sostituirla quando lei è intorno ai 50 anni di età.
- Se è in dubbio, fissi una visita con il medico.

### Ulteriori informazioni

Ulteriori informazioni e suggerimenti sono reperibili sul sito internet del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/-dettaglio/pdfFocus.jsp?area=medicinali&colore=3&id=134>). Potrà qui trovare la traduzione del documento pubblicato dall'EMA, l'agenzia europea per la valutazione dei medicinali, e del comunicato dei Responsabili delle Agenzie Regolatorie nazionali europee (Heads of European Medicines Regulatory Agencies). Altre informazioni sono disponibili al sito internet dell'EMA e al sito internet degli Heads of European Medicines Regulatory Agencies.



# Dall'Emea rassicurazioni sull'utilizzo dei vaccini esavalenti

“Non c'è alcun cambiamento nel profilo beneficio/rischio dei due vaccini esavalenti oggi in commercio, Hexavac e Infranrix Hexa, e di conseguenza non (si) raccomanda alcun cambiamento alle attuali condizioni d'uso”. Così conclude il CPMP, il Comitato Scientifico per le specialità medicinali dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Farmaci (EMA) al termine di una lunga e approfondita rivalutazione dei vaccini esavalenti oggi in commercio in Europa, utilizzati per la vaccinazione della popolazione pediatrica per prevenire patologie gravi e potenzialmente letali quali il tetano e la difterite.

La rivalutazione dei vaccini esavalenti che il CPMP ha condotto nel corso del 2003, avvalendosi del lavoro di gruppi di esperti specializzati e propri gruppi di lavoro, è stata intrapresa in seguito al timore che vi fosse una possibile correlazione tra questi vaccini e alcune segnalazioni di morte improvvisa inattesa (SUD, Sudden Unexpected Death), così come emergeva in un *public statement* dell'EMA del 28 aprile 2003<sup>1</sup>.

Tale timore era determinato dal fatto che, dal momento della loro autorizzazione, in un arco di 3 anni sono stati segnalati 4 casi di SUD in stretta associazione temporale con la somministrazione di vaccini esavalenti (3 casi in Germania e 1 caso in Austria) su un totale di 700.000 bambini vaccinati.

Gli eventi di morte improvvisa osservati si sono verificati entro le 48 ore dalla somministrazione della quarta dose di vaccino esavalente in bambini nel secondo anno di vita.

Tuttavia, secondo l'analisi condotta dal CPMP non sono state riconosciute cause biologiche plausibili che spieghino una correlazione tra la somministrazione dei vaccini esavalenti e la morte improvvisa dei bambini.

L'unico elemento di connessione attualmente accertato tra la somministrazione del vaccino e l'evento SUD è una relazione di tipo temporale. Ciò non è tuttavia sufficiente per stabilire un nesso di causalità certo e o anche solo probabile. Il CPMP, pertanto, pur riconoscendo che l'importanza di un'attenta valutazione del “segnale” di reazione avversa, è concorde nel ritenere che quest'ultimo non costituisce un valido motivo per considerare tale valutazione un rischio per la salute pubblica.

Le conclusioni del CPMP sono state diffuse attraverso un altro *public statement* dell'EMA dello scorso 10 dicembre<sup>2</sup> disponibile anche su Internet all'indirizzo <http://www.emea.eu.int>.

Tuttavia saranno effettuati ulteriori studi già a partire da quest'anno.

A livello europeo, per approfondire le conoscenze sulla morte improvvisa inattesa saranno condotti, da parte di istituzioni indipendenti, studi prospettici e retrospettivi.

Questi programmi di sorveglianza attiva, renderanno più agevole per le Autorità Regolatorie e le Aziende Titolari di Autorizzazione di questi vaccini, la raccolta e il monitoraggio di ulteriori dati. I risultati saranno seguiti costantemente e scrupolosamente in modo tale che, qualora necessario, possano essere intraprese le necessarie misure in maniera tempestiva.

Va inoltre considerato che, così come afferma lo stesso CPMP; “la vaccinazione offre, ai singoli bambini e alla popolazione generale, benefici che superano di molto i possibili rischi legati alla somministrazione dei vaccini attualmente autorizzati, compresi i vaccini esavalenti”.

I vaccini esavalenti Hexavac e Infranrix Hexa, sono stati autorizzati in Europa nell'ottobre dell'anno 2000 con procedura centralizzata e attualmente sono entrambi commercializzati anche in Italia.

Nel nostro paese, il calendario vaccinale nazionale non prevede una quarta dose durante il secondo anno di vita e non è stato segnalato alcun caso di SUD a seguito di somministrazione di vaccini esavalenti presso la rete nazionale di Farmacovigilanza. Ricordiamo che in Italia lo schema vaccinale raccomandato prevede tre somministrazioni di vaccino esavalente nel primo anno di vita, al 3°, 5° e al 12° mese.

## Conclusioni della rivalutazione del CPMP dei due vaccini esavalenti Hexavac e Infranrix Hexa.

### Sulla base dei dati disponibili il CPMP:

**Conferma** la sua posizione, sulla base di una revisione approfondita di tutti i dati, secondo la quale non vi è alcuna causa biologica plausibile per l'associazione tra somministrazione di vaccini esavalenti e casi di SUD nel secondo anno di vita.

**Raccomanda** di non intraprendere alcuna azione regolatoria contro i vaccini sulla base di questo segnale non confermato.

**Raccomanda** di non apportare alcun cambiamento alle attuali condizioni di utilizzo dei vaccini esavalenti e chiede a tutti gli operatori sanitari di osservare scrupolosamente le informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo di Hexavac e Infranrix Hexa.

**Ricorda** ai medici che, come per tutti i farmaci, devono segnalare ai responsabili di farmacovigilanza tutte le sospette reazioni avverse che compaiono a seguito della somministrazione dei vaccini.

**Conclude** che la vaccinazione offre, ai singoli bambini e alla popolazione generale, benefici che superano grandemente i possibili rischi legati alla somministrazione dei vaccini attualmente autorizzati, compresi i vaccini esavalenti; la vaccinazione deve continuare ad essere eseguita in conformità ai calendari vaccinali nazionali.

## BIBLIOGRAFIA

1. EMA Public Statement: EMA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infranrix Hexa, 28 April 2003: <http://www.emea.eu.int> (disponibilità accertata in gennaio 2004).
2. EMA Public Statement: EMA update on hexavalent vaccines **Hexavac e Infranrix Hexa, London, 10 December 2003**: <http://www.emea.eu.int> (disponibilità accertata in gennaio 2004);
3. Documento dell'EMA tradotto dal Ministero della Salute: <http://www.ministerosalute.it>
4. Per ulteriori informazioni su entrambi i vaccini consultare le Relazioni di Valutazione Pubblica Europee (European Public Assessment Reports, EPAR) disponibili sul sito internet dell'EMA: <http://www.emea.eu.int>

# Il vaccino esavalente: domande e risposte

*Questa pagina è a disposizione dei medici e dei farmacisti che possono utilizzarla come strumento d'informazione da distribuire ai pazienti. Essa contiene semplici e chiari messaggi utili a comprendere il significato della vaccinazione*

• *Che cosa significa vaccinarsi e perché è importante farlo?*

I vaccini rappresentano il mezzo più efficace e conveniente per prevenire le malattie infettive e le loro complicazioni. Stimolano l'organismo a produrre attivamente una risposta immunitaria, rendendolo capace di resistere alle infezioni. Se la maggior parte dei bambini è vaccinata viene impedita la diffusione dell'epidemia. Le vaccinazioni non proteggono, quindi, soltanto i soggetti vaccinati ma anche l'intera comunità.

• *Cosa sono i vaccini esavalenti?*

Si tratta di una combinazione di più vaccini, costituita da 6 vaccini classici in una singola iniezione, che consente un periodo di vaccinazione più breve e riduce il numero di iniezioni per il bambino (e di conseguenza lo stress causato). Questi vaccini prevengono patologie gravi, potenzialmente letali: difterite, tetano, poliomielite, pertosse, epatite B e infezioni gravi causate dall'*Haemophilus influenzae b*, un batterio che può causare meningite.

• *Quali sono i vaccini esavalenti in commercio?*

Sono due i vaccini esavalenti autorizzati al commercio, entrambi entrati nel mercato alla fine del 2000. Si chiamano Hexavac,

commercializzato in 7 paesi europei e autorizzato a livello mondiale in altri 15 paesi, e Infanrix Hexa, anch'esso in commercio in 7 paesi europei e diffuso in scala mondiale in 33 paesi.

• *Quali sono gli effetti collaterali attesi dei vaccini esavalenti?*

I più frequenti eventi avversi osservati durante gli studi clinici per i vaccini esavalenti erano rappresentati da reazioni locali transitorie (dolore, rossore e gonfiore al sito d'iniezione) e reazioni generali (perdita dell'appetito, febbre, sonnolenza, irritabilità). Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione, molto raramente si sono manifestati effetti quali reazioni allergiche e convulsioni.

• *Questi vaccini possono causare effetti collaterali fatali?*

Non è stato stabilito nessun nesso di causa effetto tra la somministrazione di vaccini esavalenti e la morte dei bambini. Il Comitato Europeo Specialità Medicinali (CPMP) dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Farmaci (EMA) ha continuamente monitorato tutte le reazioni avverse sospette trasmesse per i vaccini esavalenti, nell'ambito delle routinarie attività di far-

macovigilanza. Dal momento dell'autorizzazione (2000), in un arco di tempo di tre anni, sono stati segnalati 4 casi di morte improvvisa inattesa (SUD, Sudden Unexpected Death) entro le 48 ore dalla somministrazione della quarta e ultima dose di vaccino esavalente in bambini vaccinati nel secondo anno di vita (3 in Germania e 1 in Austria). In Italia, comunque, il calendario vaccinale nazionale (box 1) non prevede la quarta dose durante il secondo anno di vita; lo schema vaccinale raccomandato prevede tre somministrazioni nel primo anno di età (3°, 5° e 12° mese).

## Vaccinazioni pediatriche in Italia:

- Vaccini obbligatori per legge: tetano, difterite, poliomielite ed epatite virale B
- Vaccini raccomandati: pertosse, morbillo, parotite, rosolia e *Haemophilus influenzae b*

Per informazioni più dettagliate si può consultare il sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it>).

## CALENDARIO VACCINALE DELL'INFANZIA

Vaccinazione	alla nascita	3° mese	5° mese	11° mese	12° mese	15° mese	3° anno	5-6 anni	11-12 anni	14-15 anni
Antidifterite-tetano-pertosse		DTP	DTP	DTP				DTP		DT
Antipoliomielite		IPV	IPV	IPV			IPV			
Antiepatite B	HB(1)	HB	HB	HB					HB (4)	
Antimorbillo-parotite-rosolia						MPR(2)		MPR(3)		
Anti-Haemophilus influenzae b		Hib	Hib	Hib						

N.B. Le barre colorate di azzurro indicano gli ambiti temporali accettabili per la somministrazione dei vaccini

**DTP** - vaccino antidifterite-tetano-pertosse

**IPV** - vaccino antipoliomielitico iniettabile - inattivato

**MPR** - vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

**DT** - vaccino antidifterico-tetanico per adulti, contenente soltanto 2 Lf di anatoxina difterica

**Hib** - vaccino anti-*Haemophilus influenzae b*

**HB** - vaccino anti-epatite B



# Innovatività, Ricerca e Farmacovigilanza: tre sfide per l'Europa

Nell'ambito delle attività per il semestre italiano di presidenza dell'Unione Europea, il 28 novembre 2003 si è svolto a Roma, presso la Biblioteca Nazionale, il Workshop dal titolo **"Innovation, Research, Pharmacovigilance: three challenges for the European Union"**, organizzato dalla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della salute.

L'evento, confermando l'importante ruolo dell'Italia in ambito europeo nel settore dei farmaci, ha affrontato tre temi che costituiscono altrettante sfide per i processi di Ricerca & Sviluppo in Europa:

- le procedure: con particolare riguardo alla flessibilità nell'analisi dei nuovi farmaci e alla valutazione del grado di **innovatività**;

- la sperimentazione clinica: con la presentazione di EUDRACT, banca dati europea che raccoglierà informazioni relative a tutti gli studi clinici svolte nella Comunità, e la divulgazione dei risultati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali, data base italiano sulla **ricerca** clinica dei farmaci;

- la **farmacovigilanza**: con i risultati della farmacovigilanza attiva, condotta sui farmaci dopo la loro immissione sul mercato, in particolare riferendosi agli importanti studi effettuati su migliaia di pazienti affetti da morbo di Alzheimer (progetto Cronos), da artrite reumatoide (progetto Antares) e da epatite C (progetto Improve).

Nella discussione dedicata ai temi di innovazione e ricerca, è stato ribadito che, pur essendo certamente importante assicurare che l'Europa sia

competitiva in questi settori, è fondamentale che sia garantito alla comunità l'accesso ai farmaci e che su questo piano gli Stati membri lavorino insieme.

Anche dal punto di vista europeo, l'obiettivo è quello della massima collaborazione per risolvere sia il conflitto tra aspetti finanziari ed etici, sia tra gli interessi nazionali e quelli europei, con lo scopo di dare maggiore rimborsabilità ai farmaci che abbiano un effettivo "Added Therapeutic Value" per la comunità.

## Innovatività

Il concetto di terapia innovativa nel corso degli anni ha subito un'importante evoluzione: i nuovi farmaci vengono approvati non solo in relazione alla gravità della malattia a cui si riferiscono, ma anche per l'impatto che possono avere su malattie non gravi (come la rinite allergica, le dermatiti atopiche), sul "life style" (come per esempio i contraccettivi), sulle procedure diagnostiche o sul potere immunizzante (vaccini).

Una necessità sempre più sentita in Europa, sia a livello scientifico che politico, è perciò quella di ricercare un metodo per standardizzare la valutazione del grado di innovatività dei nuovi farmaci.

A questo scopo, è stato presentato il lavoro dell'Università degli studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia con cui è stato elaborato un algoritmo a tre alberi per la valutazione della efficacia e della effectiveness dei nuovi prodotti. In dettaglio ne sono state spiegate l'architettura e le varie componenti nonché il conseguente sistema di punteggio che questo modello



permette di utilizzare per attribuire ai farmaci un corretto grado di innovazione.

La comparazione fra la situazione in Europa e quella negli Stati Uniti ha individuato nella diversità di “public funding”, di interazione tra le istituzioni pubbliche e private, di protezione dei brevetti e delle strutture di marketing, le cause delle principali differenze in tema di innovazione e di ricerca.

In Europa, in particolare, il grado di penetrazione dei farmaci nuovi nel mercato è piuttosto basso e spesso il completamento del processo di valutazione dei prodotti è rallentato dalle numerose procedure locali, dalla mancanza di incentivi e di valutazione della performance.

I dati di mercato confermano che negli ultimi anni l'uso di nuovi farmaci in USA si è attestato intorno al 57%, mentre in Europa è circa al 25%, indicando che gli Stati Uniti sono più attraenti per il lancio di nuovi prodotti e per l'investimento in nuovi laboratori e centri di ricerca.

Uno dei principali obiettivi dell'Italia in questo settore deve pertanto essere quello di promuovere ed incentivare gli investimenti in ricerca, al fine di aumentare il numero di nuove molecole, fermo restando che qualità dei risultati degli studi sui farmaci deve essere sempre curata e restare prioritaria rispetto alla competitività.

La sfida nel futuro per la finanza pubblica e quella privata è di lavorare insieme al fine di utilizzare in maniera razionale ed ottimale le risorse nell'interesse dei pazienti, e quindi di soddisfare i bisogni socio-sanitari della collettività.

## Ricerca

La parte del Workshop relativa alla ricerca clinica è stata inizialmente dedicata alla presentazione del sistema **EU-DRACT**, la banca dati europea che raccoglierà informazioni relative a tutti gli studi clinici attivati nella Comunità secondo quanto previsto dalla direttiva 2001/20/EC.

**EUDRACT** identificherà in modo univoco i protocolli, i farmaci, gli sponsor/promotori, i siti di sperimentazione, il tipo di pazienti in trattamento e le date di inizio e fine delle sperimentazioni, consentendo di elaborare statistiche sulle sperimentazioni e di comparare i dati sia con le informazioni contenute in EUDRAVIGILANCE (la banca dati europea che raccoglierà le segnalazioni di reazioni avverse dei farmaci), che con i risultati delle ispezioni condotte per la verifica del rispetto delle norme Good Clinical Practices e Good Manufacturing Practices.

Il sistema comprenderà verifiche automatiche relative ai dati immessi, al riconoscimento di duplicati e alla realizzazione di rapporti utili ai fini del controllo qualità della banca dati stessa. Sarà pienamente operativo e disponibile a partire dall'inizio del 2005, anche se fin da maggio 2004 sarà possi-

bile la registrazione degli utenti e la richiesta del codice EUDRACT per le nuove sperimentazioni cliniche.

Il gruppo di lavoro “Telematic Implementation Group” al quale partecipano rappresentanti di EMEA, EORTC, EFPIA e altri esperti dagli Stati membri sta perfezionando le linee guida per EUDRACT e EUDRAVIGILANCE e si prevede che in tempi molto brevi verranno prese decisioni sulle modalità di registrazione delle Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) nei due database.

In Italia è operativo già da tre anni l'**Osservatorio nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC)** all'indirizzo web: <http://oss-sper-clin.sanita.it/>.

Questa banca dati oltre a fornire utili informazioni sulla ricerca in Italia, è anche un importante strumento di supporto nella comunicazione diretta ed immediata tra Comitati etici. Dalla sua utilizzazione e dalle numerose segnalazioni degli utenti si sono potute identificare nuove necessità di tipo regolatorio, di monitoraggio, di training e di ispezioni.

Un ruolo fondamentale nell'ambito della ricerca è svolto dall'attività dei Comitati etici, che devono verificare l'applicabilità delle sperimentazioni proposte valutandone il razionale, l'adeguatezza del protocollo con riferimento agli obiettivi, al disegno, alla conduzione e alla valutazione dei risultati nonché la competenza e l'idoneità dei ricercatori e di tutte le persone coinvolte.

Nella discussione sono stati messi in evidenza alcune criticità ancora esistenti nel ruolo dei Comitati etici ed in particolare la disomogeneità nelle valutazioni di sperimentazioni con dispositivi medici, uso compassionevole e studi “spontanei”.

Molta enfasi è stata data al tema del conflitto di interessi esistente sia in Italia che all'estero tra informazione e promozione, con la necessità di migliorare la comunicazione a medici e pazienti per realizzare un migliore e più razionale impiego dei medicinali.

È fondamentale a questo scopo garantire che i Comitati etici siano esenti da pressioni di marketing e possano operare esclusivamente per salvaguardare gli interessi dei pazienti; ad esempio, è stato evidenziato che spesso i Comitati etici non sono al corrente delle modalità con le quali le persone coinvolte nelle sperimentazioni vengono informate sullo studio e di come conseguentemente sono ottenuti i consensi informati dai soggetti arruolati.

Per la migliore valutazione degli studi da parte dei Comitati etici sarebbe auspicabile monitorare il follow-up delle reazioni avverse e accedere all'interno della banca dati alle informazioni anche di altri Paesi, specialmente se relative ai pericoli dei farmaci.

Per quanto riguarda la conduzione degli studi clinici, sono state evidenziate alcune carenze metodologiche, quali l'a-



buso del placebo (considerato non etico in accordo alla dichiarazione di Helsinki), l'utilizzo del farmaco comparatore spesso a dosi sottoterapeutiche e l'eccessivo ricorso a ricerche cliniche di non-inferiorità/equivalenza con l'impiego di gruppi con bassa numerosità di soggetti

Con l'entrata in vigore del **decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003** che recepisce la **direttiva europea 2001/20 CE**, l'Italia continuerà il processo di ottimizzazione del sistema nazionale per il controllo delle sperimentazioni cliniche, cercando di superare i limiti attuali.

La riflessione che è scaturita alla fine della mattinata è che si stiano ricreando importanti collegamenti e interazioni tra autorità regolatorie e mondo della ricerca. È pertanto auspicabile che l'industria, soggetto in grado di dare un nuovo e significativo impulso agli investimenti nel settore farmaceutico nel nostro Paese, rivesta un ruolo sempre più significativo nel progetto globale della salute pubblica.

## Farmacovigilanza

La giornata è proseguita con gli interventi sul tema della farmacovigilanza, incentrati sulla necessità che all'attività di sorveglianza post-marketing, prevalentemente rivolta alla verifica del profilo rischio-beneficio dei nuovi farmaci nelle reali condizioni di utilizzo, si aggiunga un'accurata valutazione pre-registrativa del rischio potenziale e di come correttamente gestirlo nelle fasi successive.

Il concetto di Farmacovigilanza è in continua evoluzione. Si avverte, infatti, sempre di più l'esigenza di definire fin dalle prime fasi dello sviluppo di un farmaco un **"piano di farmacovigilanza"** che comprenda progetti in grado di valutare precocemente i rischi di un farmaco attraverso la conduzione di studi osservazionali ed epidemiologici, attività di monitoraggio attivo e l'identificazione delle popolazioni a rischio.

Sarebbe auspicabile che i *piani di farmacovigilanza* di un prodotto venissero discussi e concordati con le autorità già in fase di valutazione della domanda di registrazione e che quindi diventassero parte integrante del dossier.

Un'accurata analisi farmacoepidemiologia avente come obiettivo la definizione del **Risk Management** deve essere fatta da parte di sperimentatori e di medici prima ancora che da parte delle autorità regolatorie. Come stabilito in una linea guida accettata a livello internazionale (ICH E2E Step 2), l'attenzione agli eventi avversi di un farmaco deve chiaramente continuare dopo la registrazione, ma si deve mirare a rendere pubbliche le informazioni sulla farmacovigilanza oltre che alle autorità anche ai ricercatori clinici, dando la possibilità di discutere ad ampio raggio gli ogni eventuale *safety concern* e di delineare il reale profilo di sicurezza del prodotto.

A livello europeo si sta ultimando la revisione della Legi-

slazione sui farmaci. Tra i principali obiettivi vi sono tempi più brevi per la registrazione, e contemporaneamente anche garantire farmaci sempre più sicuri e meglio monitorati.

A tale proposito è stata più volte ribadita l'importanza di una **Farmacovigilanza Attiva** il cui obiettivo principale è di prevenire e non solo di reagire ad eventuali problemi di safety. L'utilità di condurre degli studi post marketing è evidente e questi dovrebbero essere attivati soprattutto quando il profilo di tollerabilità del farmaco sia basso, o laddove sussista un'alta probabilità di uso inappropriato qualora l'efficacia del farmaco sia limitata a un'area terapeutica priva di alternative.

Quando un prodotto viene messo in commercio le informazioni disponibili sono spesso insufficienti, per completarle sono necessari studi di *effectiveness* (nelle reali condizioni di impiego), ed è altresì necessario monitorare l'uso *off-label* e l'impiego concomitante di altri farmaci.

La Svezia ha illustrato l'esperienza di due studi post marketing che hanno confermato il grado di efficacia e la correttezza delle indicazioni registrate dei prodotti studiati.

L'Italia ha presentato lo studio post marketing "Cronos" nel trattamento del morbo di Alzheimer nel quale sono stati coinvolti 90.000 pazienti in 500 centri. I risultati hanno evidenziato che il trattamento ha un'efficacia di breve durata (circa due mesi), che la percentuale di pazienti che risponde al trattamento è limitata, che oltre un terzo dei pazienti ha dovuto interrompere la terapia a causa degli effetti collaterali.

Si è anche discusso dell'importanza di stabilire degli standard per la raccolta e per la valutazione delle reazioni avverse, utilizzando le banche date nel migliore dei modi e concordando con competenza ed efficienza la gestione del rischio. Il sistema **Eudravigilance**, in fase di avvio aiuterà le autorità a gestire in modo ottimale un farmaco per l'intera durata del suo ciclo vitale, dalla fase sperimentale a dopo la sua commercializzazione.

A livello centrale si vuole inoltre formalizzare una **rete di esperti di comunicazioni ufficiali** (Press Officers) che possano emettere comunicati uniformi per tutti gli Stati Membri, lasciando ai singoli Stati la decisione sui modi e tempi dell'informazione ai propri cittadini, in modo da evitare inutili allarmismi e comportamenti irrazionali.

Infine sono in corso scambi sempre più concreti tra **EMA e FDA** con l'obiettivo di raggiungere posizioni comuni sul *Risk Management* dei farmaci. In tema di *Risk Management* l'Unione Europea vuole incrementare il **numero di esperti** che possano apportare dei miglioramenti nel campo dell'epidemiologia, della farmacovigilanza e delle terapie avanzate in modo da realizzare un sistema più efficiente. Una precoce analisi dei rischi, un adeguamento delle autorità in tema di risorse atte a valutare le segnalazioni sono strumenti essenziali per sfruttare al meglio il sistema "Eudravigilance" non appena sarà operativo.

## Reazioni avverse a flutamide **nelle donne**

**N**egli ultimi anni sono pervenute al Ministero della Salute diverse segnalazioni di reazioni avverse, anche gravi e a volte con esito infausto, insorte in donne cui era stata prescritta flutamide, farmaco approvato limitatamente al trattamento del carcinoma della prostata. Le reazioni avverse osservate hanno interessato prevalentemente il fegato con casi di epatite acuta che ha richiesto il trapianto dell'organo. Nonostante l'uso della flutamide sia indicato solo nei pazienti di sesso maschile per la cura del carcinoma della prostata (in dosi di 250 mg tre volte al giorno), tale farmaco viene spesso prescritto per il trattamento dell'irsutismo e dell'alopecia nella donna, nel cui caso si consiglia di utilizzare bassi dosaggi (125 - 62,5 mg/die) per ridurre la comparsa di gravi effetti avversi. Gli effetti collaterali della flutamide sono principalmente gastrointestinali, in particolare diarrea, e ginecomastia. È conosciuto da tempo anche il potenziale effetto epatotossico della flutamide che si manifesta inizialmente con un aumento delle prove di funzione del fegato, di solito reversibili con una diminuzione della dose o l'interruzione della terapia, ma che occasionalmente ha fatto registrare casi di epatite tossica e ittero colestatico, alcuni dei quali fulminanti e con esito fatale.

Per rilevare i dati di consumo del farmaco, è stata utilizzata la banca dati della regione Umbria, nella quale sono registrate tutte le ricette effettuate nel 2002 a carico del SSN e dalla quale sono state estratte tutte le prescrizioni di flutamide relative ai pazienti residenti, secondo l'archivio anagrafico regionale. Sono risultati esposti alla flutamide 126 pazienti, per un totale di 1.555 confezioni prescritte, le donne che hanno ricevuto almeno una prescrizione sono state 18 (14% del totale) e rappresentano circa l'8% delle prescrizioni e il 7% delle confezioni totali di flutamide. Il problema principale della prescrizione di farmaci al di fuori di quanto autorizzato è che spesso non si hanno informazioni sufficienti a garantire un ragionevole margine di sicurezza per il paziente. Nel caso della flutamide, il rapporto rischio-beneficio per il trattamento del carcinoma della prostata è sicuramente differente da quello relativo ad un suo impiego per la cura dell'irsutismo e, nonostante l'impiego di un antiandrogeno in tale circostanza sia documentato in letteratura, l'uso della flutamide per il trattamento dell'irsutismo non è approvato né dal nostro né da altri sistemi sanitari, quali la FDA americana o il NHS inglese. A tal proposito, si ricorda che le indicazioni terapeutiche dei medicinali sono autorizzate nel nostro paese dal Ministero della Salute dopo approfondita valutazione dei dati scientifici disponibili. Pertanto, quanto riportato nella scheda tecnica non è più valido qualora si mutino l'indicazione, il dosaggio e/o la via di somministrazione con cui il farmaco è stato approvato per l'immissione in commercio.

## Editoriale

segue da pag. 1

gestire la comunicazione dello stesso, che deve essere tempestiva, capillare, chiara, comprensibile e scientificamente corretta in modo da non provocare reazioni di panico e comportamenti irrazionali.

A tal fine le autorità europee hanno previsto l'istituzione di una rete di esperti in comunicazione in grado di redigere messaggi uniformi ed universalmente accettabili da mettere a disposizione degli Stati Membri, cui verrà lasciata la decisione finale sui modi e tempi dell'informazione ai propri cittadini.

Come si vede è pressoché impossibile parlare oggi di Farmacovigilanza circoscrivendone il raggio d'azione a singole autorità nazionali, ed è invece indispensabile considerarla in un respiro europeo ed internazionale.

La Farmacovigilanza non si sottrae infatti alla regola del villaggio globale, e sempre più stretta dovrà essere nel prossimo futuro la collaborazione tra le principali autorità regolatorie a livello internazionale.

dott. Nello Martini

**PROGETTO**  
**CRONOS**

**A quasi un anno dal termine del progetto CRONOS, il più grande studio clinico-epidemiologico mai realizzato in Europa sulla malattia dell'Alzheimer, l'attività del numero verde sarà svolta dal Servizio Farmaci-Line del Ministero della Salute all'800.571.661. Dal 1 febbraio gli operatori saranno disponibili dal lunedì al venerdì dalle ore 14.00 alle ore 17.00.**

## FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

**Direttore editoriale:** Nello Martini

**Direttore responsabile:** Sabrina Smerrieri

**Caporedattore:** Mauro Boldrini

**Redazione:** Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Gabriella R.A. Adamo, Linda Pierattini, Valeria Severi

**Editore:** Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia

Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187

e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

**Stampa e spedizione:** Grafo Spa, Brescia

