

SENATO DELLA REPUBBLICA

— XV LEGISLATURA —

Doc. CLXXXV
n. 2

RELAZIONE

SULLA FARMACOVIGILANZA

(Anno 2006)

(Articolo 129, comma 2, lettera f), del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219)

Presentata dal Ministro della salute
(TURCO)

—————
Comunicata alla Presidenza il 18 gennaio 2008
—————

INDICE

<i>Missione dell'Aifa in materia di Farmacovigilanza</i>	Pag.	4
<i>Sintesi della relazione 2006</i>	»	5
<i>L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Aifa</i>	»	7
<i>Segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reaction - ADR)</i>	»	10
<i>Segnalazioni di sospette ADR in Italia</i>	»	10
<i>Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini</i>	»	12
<i>Segnalazioni di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo</i>	»	13
<i>Segnalazioni di reazioni avverse ad erbe medicinali</i>	»	14
<i>Sistemi informatici dei flussi dei dati necessari all'attività di Farmacovigilanza (FV)</i>	»	15
<i>Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)</i>	»	15
<i>Sistema SIRIO per i dati di vendita dei farmaci</i>	»	17
<i>EudraVigilance</i>	»	17
<i>L'attività della Sottocommissione di Farmacovigilanza</i>	»	18
<i>L'attività di Farmacovigilanza internazionale</i>	»	19
<i>Il coordinamento Europeo</i>	»	19
<i>Collaborazione con l'organizzazione Mondiale della Sanità</i>	»	21
<i>L'attività regolatoria</i>	»	22
<i>Gestione dei Rapporti di Sicurezza (PSUR)</i>	»	22
<i>Il Rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio</i>	»	23
<i>Provvedimenti restrittivi</i>	»	23
<i>Determinazioni di modifica stampati</i>	»	25
<i>L'Attività di formazione</i>	»	26
<i>L'Attività di comunicazione a operatori sanitari e cittadini</i>	»	28
<i>Note informative importanti</i>	»	28
<i>Bollettino di Informazione sui Farmaci (BIF)</i>	»	29
<i>Farmacovigilanza News</i>	»	30
<i>L'informazione ai cittadini</i>	»	30
<i>Studi di Farmacovigilanza attiva</i>	»	31
<i>Conclusioni e prospettive</i>	»	33
<i>APPENDICE 1</i>	»	34

MISSIONE DELL'AIFA IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA

L'AIFA raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, all'uso improprio, nonché all'abuso degli stessi tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medesimi;

L'AIFA promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando, in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche; collabora altresì con l'EMA, con i competenti organismi degli Stati membri della Comunità europea e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella Comunità europea per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente;

L'AIFA promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;

L'AIFA adotta, coadiuvata dalle regioni, iniziative atte a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;

L'AIFA promuove iniziative idonee per la corretta comunicazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza ai cittadini ed agli operatori sanitari;

L'AIFA provvede, avvalendosi della Commissione tecnico scientifica e in collaborazione con il Consiglio superiore di sanità, a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.

L'AIFA organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche con i responsabili di farmacovigilanza presso le regioni per concordare le modalità operative relative alla gestione della farmacovigilanza.

Su proposta dell'AIFA, sentito l'Istituto Superiore di Sanità, con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, possono essere elaborate ulteriori, specifiche linee guida sulla farmacovigilanza, rivolte agli operatori del settore, e comunque conformi alle linee guida comunitarie.

SINTESI DELLA RELAZIONE ANNO 2006

La Farmacovigilanza è il processo di monitoraggio continuo della sicurezza delle specialità medicinali in commercio. Gli obiettivi principali sono l'identificazione di qualsiasi potenziale segnale di allarme relativo ai medicinali e la prevenzione delle reazioni avverse ai farmaci.

Nel 2006 le attività di farmacovigilanza sono continuate e sono state potenziate anche attraverso il consolidamento della rete nazionale di farmacovigilanza (con il coinvolgimento dei centri regionali) e del suo collegamento ad Eudravigilance ed al Centro dell'OMS per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala. In particolare è andata a regime la trasmissione giornaliera delle segnalazioni alla banca dati europea di eudravigilance, e quella trimestrale al Centro OMS di Uppsala, riprendendo dopo molti anni la collaborazione con questo Centro.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci sono aumentate rispetto all'anno precedente, con un incremento marcato nelle regioni che hanno attivato o potenziato il centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza. Questo dato è particolarmente positivo, visto il trend in calo delle segnalazioni in tutti i paesi europei, e quello italiano dal 2001 al 2005. E' anche riscontrabile un miglioramento qualitativo del reporting con maggior completezza delle informazioni inclusa una maggiore frequenza degli aggiornamenti dei follow up.

La costante attività di monitoraggio delle segnalazioni spontanee ha permesso di evidenziare per un vaccino utilizzato contro morbillo parotite e rosolia, il Morupar, un segnale di maggiore allergenicità, che ha portato all'adozione di misure regolatorie per cui è stato ritirato dal commercio il 16 marzo 2006.

Nel mese di dicembre una delegazione dell'OMS ha effettuato una visita per valutare il sistema italiano in relazione alla produzione, controllo, sperimentazione e sorveglianza post-marketing dei vaccini. La valutazione sul sistema di sorveglianza post-marketing è stata positiva con vivo apprezzamento dell'organizzazione in generale e della rete nazionale di FV in particolare.

Nonostante i miglioramenti riscontrati e la capacità della farmacovigilanza italiana di affrontare i segnali emergenti e di gestire adeguatamente i problemi di sicurezza, alcune criticità del sistema rimangono, in particolare il basso livello delle segnalazioni spontanee, la competenza e la disponibilità dei responsabili di farmacovigilanza, spesso oberati da moltissimi incarichi, lo scarso interesse dimostrato dai direttori Generali di ASL e Aziende Ospedaliere.

Un punto fondamentale è che la farmacovigilanza non viene percepita come una attività di sanità pubblica, per cui solo in rarissime situazioni le strutture sanitarie hanno effettuato un investimento in termini di risorse umane, di strumenti e di formazione

Dove invece le risorse sono state potenziate a livello di singola struttura o di Centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza, (vedi gli esempi di Toscana e Lombardia), l'incremento delle segnalazioni è stato evidente.

Inoltre il codice comunitario (D.Lgs 219/2006) ha allargato l'ambito di attività per la farmacovigilanza con l'introduzione di nuovi compiti quali quelli connessi alla valutazione del risk management plan anche in fase pre registrativa, alle ispezioni di farmacovigilanza alle aziende ed alla maggiore trasparenza delle informazioni sulle reazioni avverse ai pazienti.

Per quanto riguarda i rinnovi dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il D.Lgs 219/2006 ha abolito il disposto del silenzio-assenso ed ha introdotto la validità illimitata dell'autorizzazione dopo il primo rinnovo quinquennale, salvo che motivi di farmacovigilanza portino ad adottare soluzioni diverse, quindi forse più che nel passato il destino di un'autorizzazione all'immissione in commercio è subordinato alle valutazioni di farmacovigilanza (monitoraggio, segnalazioni, PSUR etc).

Per far fronte all'assolvimento dei nuovi obblighi un'intensa attività è stata svolta dall'ufficio di Farmacovigilanza con gli altri uffici dell'AIFA e con rappresentanti dell'industria per approfondire le modalità operative più adeguate, mentre per quanto riguarda il miglioramento del sistema nazionale di monitoraggio delle segnalazioni spontanee nel 2006 l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha avuto alcuni incontri con le Regioni, con i Centri Regionali con l'ISS, nei quali sono stati messi a punto e implementati metodi statistici per l'identificazione di nuovi segnali.

La collaborazione a livello europeo e dell'OMS, l'aumento delle incombenze a livello nazionale richiedono, da parte dell'AIFA e in particolare dall'Ufficio di Farmacovigilanza una sempre maggiore competenza scientifica per far fronte alle diverse esigenze. A questo scopo è stato elaborato un piano di formazione del personale dell'Ufficio, di quello dei Centri regionali e dei responsabili locali della Farmacovigilanza, che proseguirà nei prossimi anni.

Una ulteriore spinta a definire strategie d'azione per la farmacovigilanza è infine emersa dalla legge finanziaria 2006 che prevede per la prima volta l'erogazione dei fondi alle Regioni su progetti di FV definiti nell'ambito di un piano di indirizzo concordato con il Ministero della Salute e con la Conferenza Stato Regioni.

Il 2006 deve quindi essere considerato come un anno di transizione in cui per effetto:

1. dell'esperienza e delle esigenze maturate,
2. di un maggior coinvolgimento delle parti interessate alle reazioni avverse (da considerare anche la previsione di una maggiore trasparenza per i pazienti)
3. della normativa cambiata

senza tralasciare la quotidianità e le emergenze, sono state poste le basi di alcuni cambiamenti in farmacovigilanza che potranno realizzarsi nel tempo e con la collaborazione delle diverse parti interessate.

Va comunque sottolineato che le attività del 2006 sono state completate pur con un organico per la farmacovigilanza che, sulla base dell'inchiesta del 2005 a livello europeo, è risultato ai limiti minimi.

L'UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA

L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA opera all'interno dell'Area 1 (Registrazione e Farmacovigilanza); nella figura 1 è riportato l'organigramma valido nel 2006.

Nel corso del 2006 sono stati pubblicati i risultati di una inchiesta svolta dalla Fraunhofer ISI sulle strutture di Farmacovigilanza dei paesi dell'Unione Europea (assessment of the European Community System of Pharmacovigilance, 25 January 2006). I dati, riportati alla popolazione, sono espressi nella tabella sottostante:

Table 0.1. Total national staff for PhV per capita

	PhV staff NCA¹ [FTE per million capita]	PhV staff NCA+RC² [FTE per million capita]
Minimum	0.2	0.2
Median	0.772	1.183
Maximum	4.6	4.6

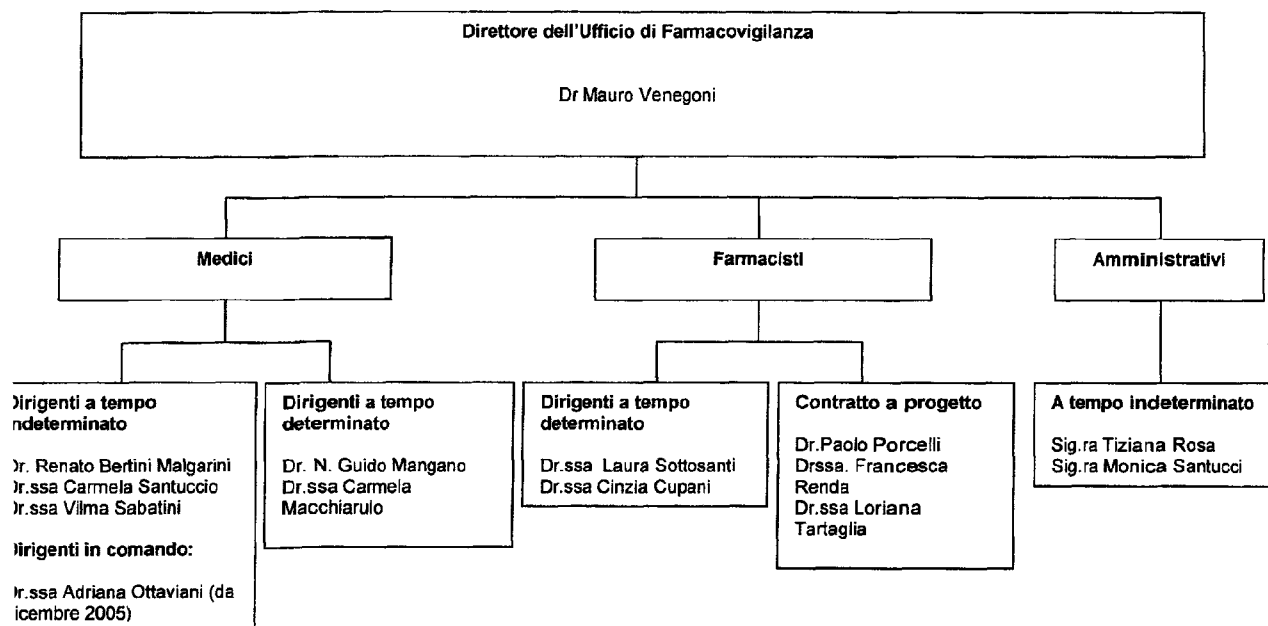
Staff for pharmacovigilance, scientific and administrative.

Source: Fraunhofer ISI 2005

Da questa tabella si può vedere che l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA con 12 persone, si colloca nel range minimo dell'Unione Europea. Secondo la mediana, la dotazione dell'Ufficio dovrebbe essere di oltre 40 persone, come già paesi con la stessa popolazione dell'Italia, come Francia e Regno Unito, hanno.

Figura 1

ORGANIGRAMMA DELL'UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA



Le principali attività svolte dall'Ufficio di FV possono essere sintetizzate:

1. monitoraggio e valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse con avvio delle azioni necessarie
2. valutazione scientifica e regolatoria della documentazione relativa alla sicurezza dei farmaci presentata dalle aziende (es PSUR)
3. attività istruttoria con produzione di rapporti per la Sottocommissione di FV
4. partecipazione all'attività europea (scambio informazioni e rapporti di valutazione, partecipazione alle riunioni del Pharmacovigilance Working Party)
5. implementazione nazionale delle azioni concordate
6. attività di formazione e promozione delle attività di farmacovigilanza alle strutture periferiche del Sistema Sanitario Nazionale
7. attività di informazione/formazione attraverso la pubblicazione di note informative importanti, articoli sul BIF, sulla rivista bimestrale di Farmacovigilanza dell'AIFA

L'Ufficio inoltre partecipa per la parte di propria competenza a gruppi di lavoro istituiti presso l'AIFA o altre istituzioni quali il Ministero della Salute o l'Istituto Superiore di Sanità:

GRUPPI DI LAVORO ISTITUITI PRESSO L'AIFA

- 1) L'Ufficio di FV è presente nel GRUPPO SUI FARMACI PEDIATRICI, un gruppo di lavoro multidisciplinare di esperti in pediatria, costituito nel 2006 in seno all'AIFA con l'obiettivo di creare una continuità tra il mondo della pediatria e l'attività regolatoria nazionale ed

internazionale anche in considerazione dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo sui farmaci pediatrici

- 2) Poiché il D.Lgs 219/2006 dispone che per i foglietti illustrativi deve essere assicurata la leggibilità e la comprensibilità attraverso indagini su gruppi mirati di pazienti, è stato istituito un apposito gruppo di lavoro coordinato dall'Ufficio di FV per stabilire gli standard di riferimento e delle modalità procedurali alle quali le aziende farmaceutiche si dovranno attenere

COOPERAZIONE CON MINISTERO DELLA SALUTE E/O ISS

- 1) l'Ufficio è presente nel GRUPPO DI LAVORO PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI istituito, con DM 20/2/2006, dal Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria dei livelli di Assistenza e dei Principi etici di sistema
- 2) l'Ufficio coopera con il Ministro della Salute, D.G. Prevenzione, e con l'ISS (CNESPS) in materia di sicurezza dei vaccini. La sorveglianza post-marketing dei vaccini è di fatti anche parte integrante dei programmi di immunizzazione, pertanto una stretta collaborazione, la condivisione delle informazioni ed il coordinamento delle azioni è fondamentale per garantire la massima sicurezza nell'espletamento dei programmi di vaccinazione
- 3) l'Ufficio coopera con l'Istituto Superiore di Sanità (CNESPS) per quanto riguarda l'attivazione e la gestione di studi epidemiologici, registri
- 4) interviene nel monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti, diversi dai farmaci, di origine naturale con l'ISS, coinvolgendo la Direzione Generale del Ministero della Salute competente per la tipologia del prodotto (DG Alimenti per gli integratori, DG Farmaci per i prodotti di erboristeria)

Al fine di garantire qualità e coerenza del lavoro, l'Ufficio si avvale di strumenti condivisi (Rete, Eudramail, server etc) e di procedure operative standard pubblicate nel sistema di qualità dell'AIFA.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI (ADVERSE DRUG REACTION - ADR)

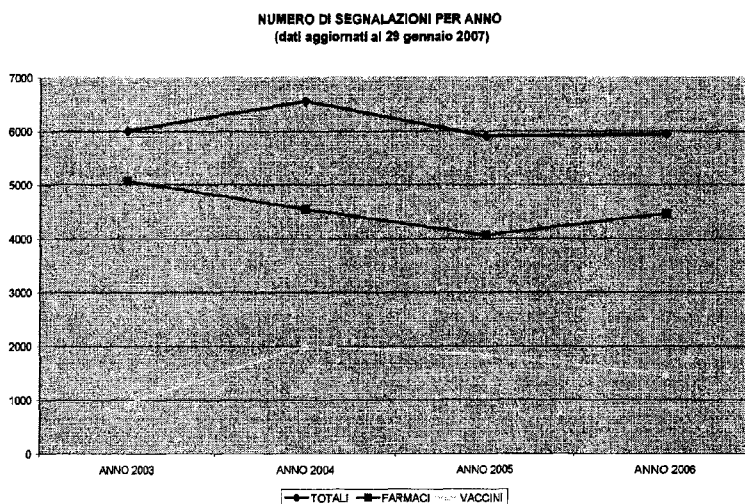
Segnalazioni di sospette ADR in Italia

La segnalazione spontanea è una parte integrante dell'attività di farmacovigilanza ed è di primaria importanza nella precoce identificazione di segnali di allarme e nella definizione del profilo di tollerabilità dei farmaci.

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (adverse drug reactions – ADRs), che riportano come anno d'insorgenza della reazione avversa il 2006, sono 6389 e corrispondono a un tasso di segnalazione di 10,87 per 100.000 abitanti in aumento rispetto al valore del 9,8 registrato nel 2005.

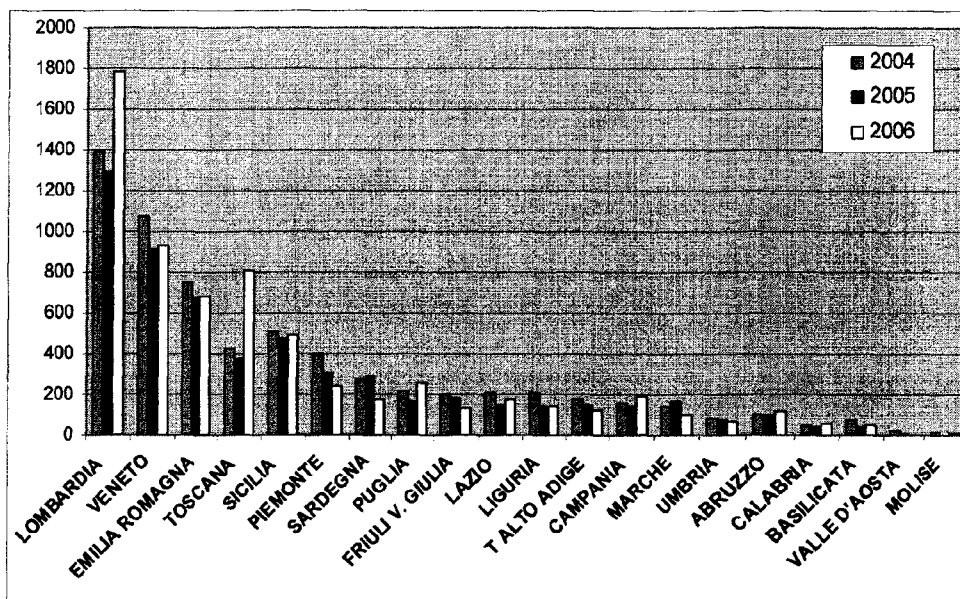
L'andamento delle segnalazioni segna quindi un trend in aumento nel 2006 soprattutto per quanto riguarda le reazioni avverse a farmaci, in riduzione invece le segnalazioni a vaccini che costituiscono circa il 26% contro il 30% dell'anno precedente. (Grafico 1).

Grafico 1



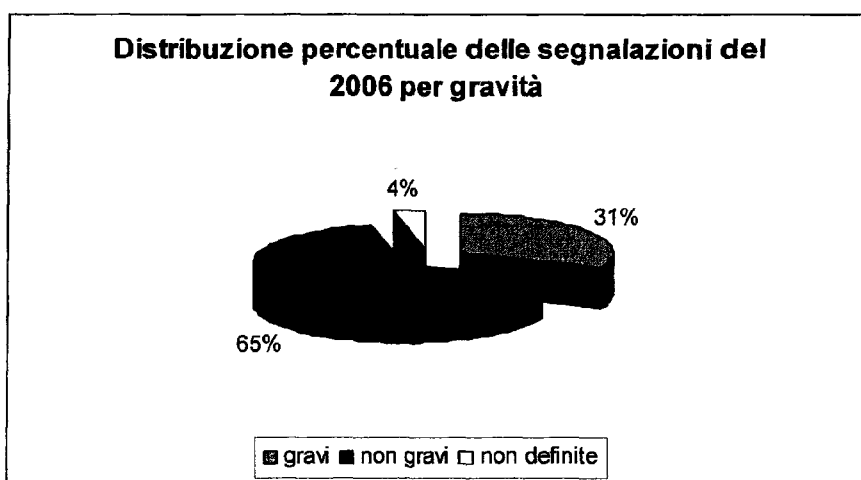
Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti rimane, per tutte le regioni, ancora al di sotto del gold standard di 30 segnalazioni/100.000 abitanti raccomandato dall'OMS. Da registrare comunque un incremento del tasso di segnalazioni in particolare in Lombardia ed in Toscana, nelle regioni che hanno potenziato o attivato i centri regionali per la farmacovigilanza.

Grafico 2



Per quanto riguarda la tipologia di reazioni segnalate circa il 31% sono state definite gravi in accordo alla definizione di gravità riportata nel D.Lgv 219/2006, il 65% non gravi e nel 3,5% la gravità non è stata definita. Grafico 3

Grafico 3



Questo dato, ulteriormente riducibile, testimonia comunque un miglioramento del reporting se si considera che negli anni precedenti questa informazione arrivava a mancare in oltre il 48% delle

schede. Inoltre è stato possibile osservare anche una maggiore accuratezza e completezza dei dati riportati nelle schede inserite (anche in termini di follow-up) e ciò è dovuto essenzialmente all'attività dei responsabili di farmacovigilanza locali che prima di procedere all'inserimento verificano la completezza dell'informazione e ove manchino i dati li richiedono al segnalatore.

In merito ai segnalatori va detto che nel 2006 è stato registrato un progressivo calo rispetto agli anni precedenti delle segnalazioni provenienti dai Medici di Medicina Generale (21,5%), in misura minore sono diminuite pure le segnalazioni provenienti dagli specialisti e dai pediatri di libera scelta, in aumento quelle dei medici ospedalieri 45,1% e dei farmacisti 4,9%.

Il "segnalatore" è una risorsa fondamentale per la farmacovigilanza sulla quale occorre investire a tutti i livelli, in particolare negli ultimi anni le iniziative di formazione sono state limitate ad alcune categorie di operatori professionali (es. ai farmacisti e, con un minor numero di eventi ai medici), praticamente inesistenti le iniziative in questo campo per i pediatri o per gli infermieri

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini

I vaccini sono soggetti ad una sorta di sorveglianza speciale per vari motivi: si somministrano a soggetti sani, nella maggior parte dei casi a bambini sani, la percezione del rischio della malattia contro cui viene vaccinato il soggetto è sempre minore quanto più si allontana la malattia, diminuisce pertanto l'accettazione di un rischio da vaccino contro un beneficio nei confronti di una malattia sempre più remota. La sorveglianza post marketing dei vaccini non coinvolge solo la farmacovigilanza, ma anche le strutture di prevenzione deputate alla corretta e sicura implementazione dei programmi vaccinali. Per i vaccini è previsto che vengano segnalate tutte le reazioni osservate anche se non gravi ed attese per lo specifico vaccino perché oltre a mettere in evidenza problemi di sicurezza le segnalazioni potrebbero consentire di identificare problemi dei programmi di vaccinazione in corso. Nonostante tutto nel 2006 è stata registrata una riduzione del numero delle segnalazioni, che potrebbe essere considerata come una spia di abbassamento del livello di guardia da parte degli operatori sanitari su cui richiamare l'attenzione, anche se l'analisi delle segnalazioni ricevute fornisce comunque un quadro rassicurante sia sulla sicurezza dei vaccini usati che sulle attività di sorveglianza espletate ai vari livelli. In particolare i casi gravi di reazione avversa a seguito di una vaccinazione sono molto rari, se si considerano tassi di segnalazione per le dosi vendute. Molto spesso inoltre la valutazione effettuata sul caso segnalato permette di evidenziare solo una relazione temporale e non causale tra vaccino ed evento.

L'analisi effettuata sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini insorte nel 2006 è stata pubblicata nel numero 1 del Bollettino di Informazione sui Farmaci

Segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Nell'anno 2006 l'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è stato aggiornato semestralmente. L'elenco e i relativi aggiornamenti sono stati regolarmente pubblicati sul sito dell'AIFA e ogni aggiornamento è stato tempestivamente comunicato a tutti gli operatori sanitari anche tramite la collaborazione delle associazioni delle categorie professionali e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

All'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza i farmaci inclusi in questo elenco sono evidenziati come sottoposti a monitoraggio intensivo e periodicamente viene effettuata una approfondita analisi dei dati relativi alle ADR inserite. Per alcuni dei farmaci inseriti nel primo elenco pubblicato, la valutazione dei dati di esposizione e di sicurezza ha permesso la loro rimozione dal monitoraggio intensivo.

Nel 2006 le segnalazioni di sospette reazioni avverse di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo sono state più di 700, circa 11 % del totale.

_Segnalazioni di Reazioni avverse alle Erbe Medicinali

E' sempre più diffuso il ricorso, da parte della popolazione, a prodotti erboristici, integratori, dietetici etc che possono provocare reazioni avverse o aumentarne le possibilità di insorgenza per interazione con farmaci assunti contestualmente dai pazienti.

L'Istituto Superiore di Sanità nel 2002 aveva attivato un studio pilota per la sorveglianza da reazioni avverse ad erbe medicinali che possono essere segnalate attraverso una scheda ad hoc scaricabile dal sito dell'ISS. Tali segnalazioni vengono raccolte in un data base realizzato ed in possesso dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la valutazione di tali segnalazioni viene svolta in stretta collaborazione tra l'ISS e l'AIFA che provvede, nei casi necessari all'attivazione di misure regolatorie direttamente per le proprie competenze o indirettamente interessando il Ministero della Salute ed in particolare la DG alimenti o la DG Farmaci a seconda del tipo di prodotto segnalato sospettato di aver causato la reazione.

Nel 2006 tale collaborazione si è consolidata ed è stata spesso integrata dal contributo del Centro antiveleni di Milano. Complessivamente sono state segnalate 58 casi di reazioni avverse con insorgenza nel 2006, tali reazioni sono riferite a prodotti erboristici , integratori , omeopatici ed in rari casi a prodotti ayurvedici. In 35 casi (60%) la reazione è stata grave, 30 pazienti sono stati ospedalizzati, in 4 casi è stato indicato pericolo di vita e in un caso invalidità permanente.

Nel 2006 è stato inoltre realizzato dall'ISS il primo Corso di riconoscimento e segnalazioni di reazioni avverse da prodotti di origine naturale, al quale, parte del personale dell'Ufficio di FV, ha partecipato come relatore

L'esperienza acquisita in questi anni rende evidente la necessità

1. di dover intervenire a tutela della salute pubblica per monitorare ed informare sulle reazioni avverse da prodotti erboristici e da integratori alimentari
2. di provvedere all'adozione di misure che riducano i potenziali pericoli per gli utilizzatori e contestualmente li rendano edotti sui possibili rischi derivanti da un uso incontrollato di tali sostanze

E' auspicabile la formalizzazione e realizzazione di un sistema di monitoraggio per le segnalazioni di reazioni avverse alle erbe medicinali, con le diverse istituzioni coinvolte.

SISTEMI INFORMATICI DEI FLUSSI DI DATI NECESSARI ALL'ATTIVITA' DI FARMACOVIGILANZA (FV)

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Tra gli obiettivi dell'AIFA vi è la promozione del processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza.

L'attuale sistema italiano di FV si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che, attraverso la presenza dei Responsabili di FV in ogni struttura sanitaria pubblica, garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

Per quanto riguarda i vaccini anche la Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ha una abilitazione all'accesso delle segnalazioni relative a questi prodotti.

All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda o del suo follow-up, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione di competenza ed alle Aziende farmaceutiche titolari dei farmaci indicati come sospetti informandoli che nella RNF è stata registrata una nuova segnalazione.

La condivisione simultanea di tutte le informazioni è assicurata anche dal servizio ad hoc di posta elettronica contenuto all'interno della RNF, finalizzato proprio alla gestione ed allo scambio di informazioni riservate tra tutti gli utenti registrati nella RNF (ASL, AO, IRCCS, Regioni e Prov. Autonome, Aziende farmaceutiche, AIFA) che alla data del 20 febbraio 2007 risultavano:

Regioni	22
ASL	207
Aziende Ospedaliere	114
IRCCS	39
Aziende Farmaceutiche	695
Totale	1077

Il servizio di posta è riservato ai soli utenti della rete, non è possibile scambiare messaggi con utenze diverse da quelle reperibili nella rubrica. Inoltre in caso di "rapid alert" il sistema consente di raggiungere direttamente ed in tempo reale tutti gli operatori nazionali potenzialmente interessati.

Al fine di facilitare la trasmissione delle segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari è stato pubblicato sul sito dell'AIFA un elenco completo con gli indirizzi dei responsabili di farmacovigilanza.

Inoltre nel 2006 sono state apportate alcune modifiche alla rete nazionale per consentire l'accesso con profilo specifico ai centri di riferimento regionali per la farmacovigilanza al fine di provvedere al controllo di qualità della codifica dei dati, fornire supporto alle strutture sanitarie della regione e partecipare all'analisi dei segnali emergenti dalla rete nazionale. Una ulteriore modifica è stata quella di consentire il salvataggio e la visualizzazione delle diverse versioni delle schede di segnalazione pre e post aggiornamento.

Sistema SIRIO per i dati di vendita dei farmaci

Di grande importanza per l'attività di farmacovigilanza è anche la conoscenza dei livelli di esposizione della popolazione generale ai farmaci in commercio. A tale proposito nel 2002 è stato istituito il sistema informatico dedicato SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On-line), che collega via internet, dopo una fase di registrazione-accreditamento, tutti i referenti delle aziende farmaceutiche operanti in Italia e permette la raccolta di tutti i dati di vendita dei medicinali disponibili sul mercato, sia a livello territoriale che ospedaliero.

Il sistema è costantemente consultato per le valutazioni dei tassi di segnalazioni.

Eudravigilance (EV)

La collaborazione con l'EMEA e le autorità regolatorie europee è assicurata tramite il sistema *Eudravigilance* che è un *Network* europeo per il trattamento dei dati e la gestione di un *data-base* centralizzato delle segnalazioni di reazioni avverse ai medicinali autorizzati nell'UE.

Il collegamento ad Eudravigilance è diventato operativo negli ultimi mesi del 2005 e sostanzialmente prevede il trasferimento automatico dei dati nazionali codificati e strutturati nei formati adeguati dalla RNF ad EV, con continua alimentazione del data base europeo. Le segnalazioni spontanee nazionali inserite in rete vengono trasmesse ad EV in lingua inglese per le parti codificabili.

L'AIFA ha la possibilità di visualizzare l'intero *data-base* di EV, incluse sia le segnalazioni di reazioni avverse gravi e inattese verificatesi all'interno della Comunità Europea che quelle verificatesi in Paesi al di fuori della Comunità Europea ed inserite direttamente dall'industria nel sistema.

Parte del personale ha partecipato all'Eudravigilance Training Course e ai training courses su MedDRA organizzati dall'EMEA.

Inoltre nel 2006 sono state apportate ulteriori modifiche alla rete nazionale di FV per consentire da un lato il monitoraggio degli invii ad Eudravigilance e dall'altro l'acquisizioni in copia delle segnalazioni di reazioni avverse gravi ed inattese verificatesi nei paesi extraeuropei con medicinali registrati con procedura di mutuo riconoscimento per i quali l'Italia ha agito da Reference Member State.

Per quanto riguarda MedDRA, nel 2006 sono state aggiornate, nella rete nazionale, le versioni di MedDRA (in lingua inglese ed in lingua italiana) man mano che venivano rilasciate dalla società titolare MSSO nei mesi di marzo e settembre.

Infine l'Ufficio ha partecipato all'EudraVigilance Data Warehouse User Acceptance Test organizzato dall'EMEA nel mese di luglio 2006 a Londra.

ATTIVITÀ DELLA SOTTOCOMMISSIONE DI FARMACOVIGILANZA

La Sottocommissione di Farmacovigilanza istituita come gruppo di lavoro consultivo della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA ha iniziato la propria attività in data 13 Settembre 2004.

Attualmente è costituita da 11 esperti dei quali 3 sono componenti della CTS e svolge la propria attività esaminando argomenti tecnico scientifici correlati alla sicurezza d'uso dei farmaci.

Il coordinatore della Sottocommissione riferisce alla CTS i risultati dell'attività istruttoria svolta al fine di acquisirne il parere nei casi che richiedono l'intervento regolatorio oppure riferisce solo per informazione nei casi che non richiedono l'adozione di misure particolari.

Alle attività della Sottocommissione di FV per l'anno 2006 hanno contribuito oltre gli esperti la segreteria, costituita da 2 componenti dell'ufficio di Farmacovigilanza (un tecnico ed un amministrativo), e tutti i tecnici dell'Ufficio.

Gli argomenti trattati hanno riguardato problematiche di FV:

- ✓ sollevate a livello europeo (PhVWP, CHMP, Commissione Europea)
- ✓ sollecitate da esigenze normative
- ✓ indicate dalla CTS
- ✓ scaturite dall'analisi di segnali generati dalle segnalazioni spontanee presenti nella RNF
- ✓ evidenziate da segnali emersi dalla letteratura
- ✓ proposte dalle aziende farmaceutiche.

Le problematiche discusse nel corso delle 12 riunioni, tenutesi durante l'anno con cadenza quasi sempre mensile, hanno portato a proposte che quando approvate della CTS, hanno permesso l'adozione di provvedimenti normativi restrittivi a livello nazionale, hanno permesso di portare la posizione dell'Italia in sede di discussione europea sulle problematiche specifiche in tema di FV nonché la pubblicazione di note informative per i medici relative alla sicurezza dei farmaci.

Il tutto finalizzato ad ottimizzare il profilo di sicurezza dei farmaci in nome della salvaguardia della salute pubblica.

La tabella in appendice 1 è suddivisa in due parti che comprendono gli argomenti discussi e conclusi ed argomenti non conclusi entro l'anno ma che sono stati oggetti di valutazione nel 2007.

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA INTERNAZIONALE

A) IL COORDINAMENTO EUROPEO

L'agenzia per la valutazione dei medicinali (EMA) si avvale di vari gruppi di lavoro ad hoc, tra i quali il *Pharmacovigilance Working Party* (PhWP), istituito dal CHMP (Comitato per i medicinali ad uso umano), con il mandato di coordinare le attività di FV a livello comunitario e di affrontare i problemi connessi al rapporto rischio/beneficio dei farmaci, indipendentemente dalla fonte che ha generato il segnale (monitoraggio spontaneo, dati di letteratura, studi clinici, ecc.) e dal tipo di procedura di registrazione.

Ciascun Paese dell'Unione Europea nomina un delegato che partecipa alle attività di questo gruppo di lavoro e se necessario, ciascuno Stato può affiancare al delegato esperti di uno determinato campo.

L'ufficio di FV dell'AIFA partecipa regolarmente alle riunioni del PhVWP. Questa attività consente un coordinamento ed uno scambio informativo regolare sulle principali questioni di FV tra tutte le Agenzie Europee. Il PhVWP si riunisce mensilmente per tre giorni consecutivi; l'ordine del giorno di queste riunioni prevede la disamina di problematiche emergenti di FV relativamente a farmaci autorizzati con procedura centralizzata, su proposta del CHMP (Parte B dell'OdG), e con procedura nazionale, compreso il mutuo riconoscimento, su proposta dei singoli Stati Membri o dei *Reference Member States* (Parte C dell'OdG).

Riunioni tenute nel 2006

Nel 2006 il PhVWP ha tenuto 11 riunioni.

- 6 riunioni x 3 giorni
- 5 riunioni x 2 giorni
-

TOUR DE TABLE

Normalmente all'inizio della riunione viene fatto un "giro di tavolo" per permettere ai partecipanti di comunicare i problemi di sicurezza emergenti all'interno del proprio paese che possono essere di interesse per tutti i partecipanti. A partire da gennaio 2006 è stato introdotto uno specifico template che permette al segretariato di tenere traccia delle informazioni che vengono presentate. Le informazioni che vengono presentate riguardano in genere problematiche di sicurezza all'attenzione dei media, recenti pubblicazioni scientifiche, imminenti azioni regolatorie per prodotti nazionali o aggiornamenti di problematiche precedentemente discusse al livello del gruppo di lavoro.

Nel corso del 2006 sono state fatte mediamente nel Tour de Table 8.55 comunicazioni per riunione.

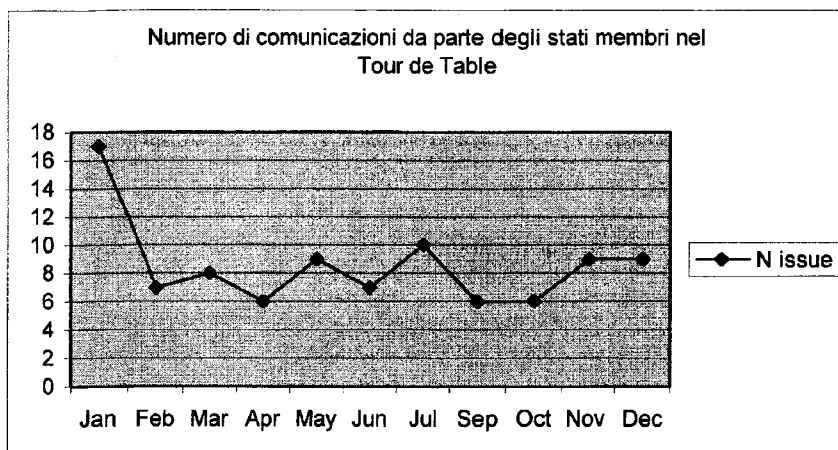
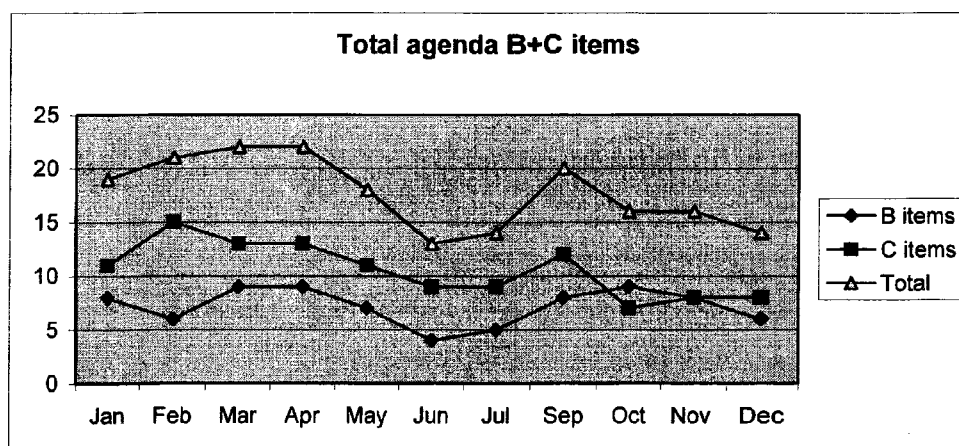


Fig.1

Nel corso del 2006 in ogni riunione sono state discusse mediamente 18 problematiche di sicurezza



Nel 2006 il PhVWP ha esaminato un totale di 37 diverse problematiche di sicurezza relative a farmaci autorizzati con procedura centralizzata (su richiesta del CHMP) e 55 problematiche correlate a farmaci autorizzati con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento.

Durante il 2006 sono state effettuate 14 revisioni di classe e 5 Risk Management Plan (RMP) relativi a prodotti di mutuo riconoscimento e nazionali .

A livello del gruppo di lavoro vengono dedicate sezioni specifiche alla predisposizione di *concept paper*, linee guida e revisioni normative (Parti D ed E dell'OdG) . Tra i documenti più salienti elaborati in questo ambito nel corso del 2006 va sicuramente menzionato il Piano di azione per la pandemia influenzale.

E' inoltre prevista una sessione specifica per lo scambio delle informazioni di sicurezza con la *Food and Drug Administration* mediante video conferenze.

Il collegamento con le altre Agenzie Nazionali è garantito inoltre dallo scambio di informazioni praticamente giornaliero (prevalentemente per posta elettronica) per specifici argomenti in accordo a definite procedure operative standard: il sistema di "allerta rapido " o Rapid Alert System (RA)

per le informazioni urgenti e il sistema di “informazioni non urgenti “ Non Urgent Information System (NUI). Nel 2006 sono circolati 19 Rapid Alert e 79 NUI.

Nell'ambito delle attività del PhVWP va infine menzionata la elaborazione del “Progetto “Work sharing” un progetto europeo per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di sicurezza che è stato implementato nel 2006.

B) I RAPPORTI CON L'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'

Nel 2006 è ripreso l'invio delle segnalazioni al data base centro collaboratore OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci di Uppsala. L'Ufficio ha inoltre partecipato al meeting annuale OMS dei centri partecipanti al programma di monitoraggio internazionale dei farmaci che si è svolto nel mese di ottobre a Liegi.

Nel mese di dicembre una delegazione dell'OMS ha effettuato una visita per valutare il sistema italiano in relazione alla produzione , controllo, sperimentazione e sorveglianza post-marketing dei vaccini. La valutazione sul sistema di sorveglianza post-marketing è stata positiva con vivo apprezzamento dell'organizzazione in generale e della rete nazionale di FV in particolare.

L'ATTIVITA' REGOLATORIA

Gestione dei Rapporti Periodici Di Sicurezza (PSUR)

In base alla normativa vigente le aziende titolari di AIC sono obbligate a presentare alle autorità competenti le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci in forma di Rapporti Periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR - Periodic Safety Up-Date Report).

In essi sono raccolte le informazioni relative alla sicurezza globale del farmaco dal momento della sua autorizzazione consentendo quindi una valutazione critica e costantemente aggiornata del rapporto beneficio/rischio dei farmaci.

Lo PSUR consente di riportare tutte le informazioni rilevanti ai fini della sicurezza, di mettere in relazione questi dati con la esposizione dei pazienti al farmaco, di riassumere lo stato di autorizzazione nei diversi paesi e registrare qualsiasi variazione significativa in relazione alla sicurezza, offrendo in tal modo la possibilità di una rivalutazione periodica della sicurezza globale del farmaco e, in ultima analisi, indicare se si rendono necessari cambiamenti ai termini dell'autorizzazione del prodotto per ottimizzarne l'uso.

L'obbligo di presentazione dello PSUR nasce quindi al momento del rilascio della AIC e sussiste anche se il prodotto non viene commercializzato.

Essi sono presentati all'AIFA secondo la periodicità prevista per ogni prodotto ed in formato elettronico (CD). Nell'anno 2006 all'Ufficio di Farmacovigilanza sono stati inviati poco più di 1.429 PSUR.

200 relativi a medicinali autorizzati con procedura centralizzata

320 relativi a medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento

895 relativi a medicinali autorizzati con procedura nazionale

14 relativi a prodotti con confezioni registrate con procedure diverse

Il Rinnovo della autorizzazione all'immissione in commercio

L'Autorizzazione Immissione in Commercio di un medicinale è soggetta a rinnovo. Nei primi sei mesi del 2006 essa è stata disciplinata dal D.Lgs. n. 178, del 29 maggio 1991 che prevedeva un rinnovo quinquennale dietro presentazione da parte del titolare di una domanda da presentarsi all'AIFA non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza.

Il mancato rinnovo di una autorizzazione comportava, salvo diversa determinazione ministeriale, l'automatica decadenza di tutte le modifiche della stessa. In seguito all'entrata in vigore del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 l'Autorizzazione Immissione in Commercio di un medicinale può essere rinnovata una sola volta dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'AIFA.

A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno sei mesi prima della data di scadenza della validità dell'autorizzazione, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC. La nuova disposizione normativa, a differenza del precedente sistema, non prevede più il meccanismo del silenzio-assenso per il rinnovo dell'AIC che avrà durata illimitata salvo che l'AIFA decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza

Inoltre ai sensi del codice comunitario qualsiasi AIC di un medicinale decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i tre anni successivi al rilascio

Complessivamente sono state presentate poco più di 500 domande di Rinnovo AIC di cui circa 350 con la vecchia normativa.

Provvedimenti Cautelativi:

1) Morupar: divieto di vendita e ritiro dal commercio

Il 16 marzo 2006 l'AIFA ha adottato un provvedimento di divieto di vendita con ritiro dal mercato di Morupar, vaccino per la prevenzione di Morbillo, Parotite e Rosolia (MPR), a causa della comparsa di un maggior numero di reazioni allergiche gravi di tipo anafilattico rispetto a quanto osservato con gli altri vaccini MPR disponibili sul mercato. Il tasso di segnalazione, calcolato sul numero di dosi distribuite, è stato pari a 4 casi di reazioni anafilattiche gravi per 1000000 di dosi distribuite.

Nessuno studio clinico avrebbe potuto mettere in evidenza reazioni avverse che si manifestano con tale frequenza, e questo è proprio uno dei vantaggi della segnalazione spontanea la capacità di identificare reazioni rare.

Ovviamente le segnalazioni si riferiscono ad un sospetto che viene poi approfondito e valutato dall'autorità competenti ma in assenza di tale strumento nessuna indagine avrebbe potuto mettere in evidenza il rischio riscontrato.

Il ritiro di un vaccino è un'azione importante con impatti rilevanti nei programmi di immunizzazione nazionali ed internazionali e il rischio della diffusione di panico collettivo è sempre possibile con immaginabili ripercussioni sui programmi di immunizzazione a breve termine e recrudescenza delle malattie evitabili in tempi leggermente più lunghi.

L'adozione del provvedimento cautelativo per il Morupar a fronte di reazioni così rare è stata possibile, senza inconvenienti di rilievo, per il concorso di diversi aspetti:

- in primo luogo per la disponibilità di alternative, con un maggiore profilo di tollerabilità, in grado di non far interrompere i programmi in atto
- in secondo luogo per la condivisione ed il coordinamento della gestione del problema con le altre istituzioni coinvolte in ambito nazionale ed internazionale
- ed infine per modalità chiare e trasparenti con cui quanto avvenuto è stato comunicato.

In altri termini il ritiro del vaccino non è stato frutto di una riflessione estemporanea, ma di un percorso a tappe che ha visto in una prima fase la collaborazione e la condivisione della decisione tra AIFA, Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità. Successivamente è stata appurata la disponibilità dei vaccini alternativi previa convocazione delle ditte subentrati, con comunicazione alle regioni in tempo utile per organizzare la sostituzione del Morupar senza interruzioni di rilievo dei programmi in corso. Parte rilevante del percorso seguito è stata la comunicazione agli organismi internazionali quali l'EMA e l'Organizzazione Mondiale della Sanità finalizzata ad informare dei rischi rilevati gli ulteriori utilizzatori del vaccino in modo da poter consentire loro l'eventuale adozione di scelte alternative al Morupar.

2) Revitorgan Conisan A e B divieto di uso della specialità e ritiro dal mercato di due lotti

In data 28 settembre è stato disposto ed il ritiro dal mercato di due lotti del collirio omeopatico Revitorgan Conisan A e B ed il divieto di vendita a causa del sospetto di contaminazione conseguente alla segnalazione di un caso di endoftalmite

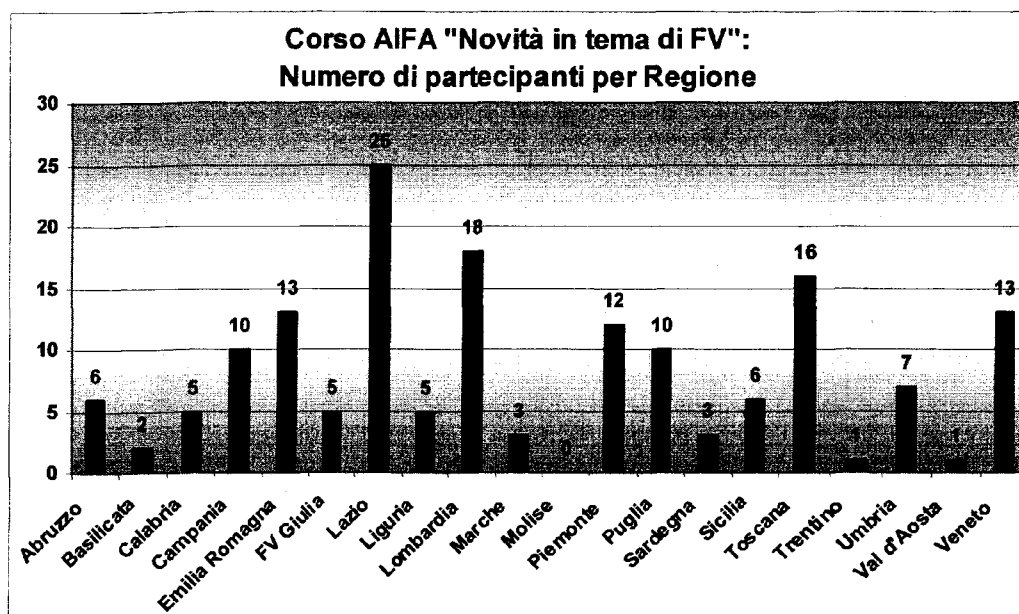
Determinazioni di modifica stampati emanate dall'Ufficio di Farmacovigilanza

	DATA DELLA DETERMINAZIONE	INTESTAZIONE DETERMINAZIONE	DATA DI PUBBLICAZIONE G.U.
1	20/01/2006	INTEGRAZIONE ALLA DETERMINAZIONE DI MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI FLUOXETINA, FLUVOXAMINA, SERTRALINA, PAROXETINA, CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, VENLAFAXINA, MIANSERINA, MILNACIPRAN, REBOXETINA E MIRTAZAPINA	1. 25/01/2006
2	23/02/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI COME PRINCIPIO ATTIVO TRAZODONE	02/03/2006
3	03/03/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI COME PRINCIPIO ATTIVO PAROXETINA	10/03/2006
4	14/03/2006 (Vedi Determina n° 8 2005)	RETTIFICA DELLA DETERMINAZIONE 28 OTTOBRE 2005 RELATIVA ALLA MODALITA' DI PRESCRIZIONE, DISPENSAZIONE E DISTRIBUZIONE DI MEDICINALI CONTENENTI ISOTRETINOINA AD USO SISTEMICO ED IMPLEMENTAZIONE DI UN PROGRAMMA DI PREVENZIONE DEL RISCHIO TERATOGENO	27/03/2006
5	17/03/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI COME PRINCIPIO ATTIVO METADONE CLORIDRATO	03/04/2006
6	05/04/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI APPARTENENTI ALLA CLASSE DEI FARMACI ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA II (interazione con il litio-valsartan/losartan)	2. 18/04/2006
7	05/04/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI APPARTENENTI ALLA CLASSE DEI FARMACI ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA II (interazione con Fans non steroidei)	3. 18/04/2006
8	22/05/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI APPARTENENTI ALLA CATEGORIA DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI -FANS (compresi gli inibitori della COX-2)	01/06/2006
	13/06/2006 22/11/2006	Presentata RETTIFICA Presentata RETTIFICA	17/06/2006
9	22/05/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI APPARTENENTI ALLA CATEGORIA DEI FANS NON SELETTIVI	01/06/2006
10	20/07/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI GONADOTROPINE DERIVATE DA URINE UMANE.	27/07/2006
11	09/11/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI BIFOSFONATI (ESCLUSO ACIDO PAMIDRONICO E ACIDO ZOLEDRONICO)	16/11/2006
12	29/11/2006	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI MEDICINALI CONTENENTI ACIDO ACETILSALICILICO E ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI-FANS (COMPRESI GLI INIBITORI SELETTIVI DELLA COX-2), IN FORMULAZIONE SISTEMICA, IN MERITO ALL'USO DURANTE LA GRAVIDANZA	05/12/2006

L'ATTIVITÀ DI FORMAZIONE

L'attività di formazione nel settore di FV per gli utenti coinvolti è continuata nel corso dell'anno 2006.

L'Ufficio di Farmacovigilanza ha organizzato un corso con accreditamento ECM (educazione continua in medicina) intitolato "FARMACOVIGILANZA: AGGIORNAMENTI 2006" dedicato ai Responsabili di farmacovigilanza delle strutture periferiche (ASL, AO, IRCCS). Il corso si è tenuto a Roma il 24-25 ottobre 2006 e vi hanno partecipato 160 responsabili di farmacovigilanza. Nel grafico sottostante viene riportato il numero di partecipanti per Regione.



Inoltre iniziative di formazione sulla farmacovigilanza organizzate a livello locale, hanno visto in molti casi la partecipazione del personale dell'Ufficio di FV in qualità di relatore come riportato in Tabella

Titolo	Luogo	Data
XIV Congresso nazionale della Società Italiana di Tossicologia	Roma	06/09-02-2006
Corso: "Aspetti normativi della Farmacovigilanza"	Messina	22/23-05-2006
Congresso "Roma cuore"	Roma	12/14-10-2006
L'organizzazione della Farmacovigilanza in Italia	Jesi	26/01/2006
"Potenzialità e ottimizzazione delle banche dati automatizzate in epidemiologia"	Bari	

Congresso "Ipertensione arteriosa" Società Italiana Ipertensione	Foggia	05/05/2006
Corso ISS "Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturali"	Roma	02/03-05-2006
FARMINDUSTRIA "Nuovo codice comunitario"	Roma	27/07/2006
Corso ISS "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia"	Roma	11/12-12-2006
"Farmacovigilanza attiva: esperienze a confronto"	Montecatini Terme	13/05/2006
"Farmacovigilanza ed errore terapeutico"	Torino	17/06/2006
"Farmacovigilanza ed errore terapeutico"	Gizzeria Lido	01/06/2006
Master in Discipline regolatorie	Catania	06/12/2006
"La vigilanza sui farmaci e sui dispositivi medici"	Roma	15/11/2006
Master in Discipline regolatorie	Catania	03/02/2006
Congresso nazionale SIMG	Roma	24/11/2006
Incontro sulla Farmacovigilanza	Milano	31/10/2006
Farmacovigilanza Ispettorato Regione Sicilia	Palermo	25/09/2006
Workshop "Farmacovigilanza: prospettive future"	Erice	28/06/2006- 02/07/2006
"La diagnosi di reazione avversa a farmaci"	Milano	30/01/2006
XV Congresso Nazionale SINPS	Genova	07/08-06-2006
"Ecofarmacovigilanza"	Verona	09/06/2006
Responsabili locali della Farmacovigilanza in Lombardia	Milano	03/04/2006
Master "Economia Sanitaria"	Bergamo	04/04/2006

Sul tema della formazione un ampio spazio è stato dedicato nell'ambito delle riunioni con i referenti delle regioni e dei centri regionali per la messa a punto di un sistema di formazione a cascata dei formatori. Contenuti e modalità di realizzazione del sistema di formazione a cascata sono stati analizzate ed è stato predisposto un documento propositivo.

L'ATTIVITÀ DI COMUNICAZIONE A OPERATORI SANITARI E CITTADINI

Anche la diffusione delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci, la "comunicazione del rischio è una parte integrante dell'attività di farmacovigilanza. I mezzi di diffusione dell'informazione sono stati:

Note Informative Importanti

Le Note Informative Importanti sono state regolarmente pubblicate sul sito internet dell'AIFA, che rappresenta un prezioso strumento di aggiornamento sul corretto atteggiamento prescrittivo e sul profilo di rischio dei medicinali. Nel caso di argomenti di particolare rilevanza e/o specificità le note sono state anche inviate per posta direttamente agli operatori sanitari sotto forma di *Dear Doctor Letter* (DDL). Per la diffusione di tali informazioni è stato costantemente utilizzato anche il sistema di posta elettronica della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Le Note Informative realizzate nell'anno 2006 sono state le seguenti:

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI 2006		
KETEK	30/01/2006	Informazioni di sicurezza riguardanti segnalazioni di gravi danni epatici associati all'uso di Telitromicina
PAROXETINA	20/02/2006	Informazioni di sicurezza relative ai risultati di studi clinici su malformazioni congenite nei bambini nati da donne trattate con Paroxetina
VIREAD e TRUVADA	10/03/2006	Informazioni di sicurezza a livello renale associate all'uso di antiretrovirale in adulti con infezione da HIV-1
TASMAR	13/03/2006	Informazioni di sicurezza sul rischio di lesioni epatiche acute rare e della Sindrome Neurolettica Maligna per il trattamento del morbo di Parkinson associate all'uso di Tolcapone
VACCINO MORUPAR	16/03/2006	Ritiro dal commercio del vaccino, per la prevenzione del Morbillo, Parotite e Rosolia per insorgenza di reazioni allergiche
ZYVOXID	31/03/2006	Informazioni di sicurezza riguardanti segnalazioni di rari casi di neuropatia periferica e/o neuropatia ottica associata all'uso di Linezolid
FARMACI MONITORAGGIO INTENSIVO	23/05/2006	Aggiornamento elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo per adeguamento del profilo di sicurezza
LAMOTRIGINA	21/06/2006	Aggiornamento delle informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC) e del foglio illustrativo della Lamotrigina per un aumento del rischio di labio- palatoschisi
ANZEMET	24/07/2006	Nota informativa riguardante una nuova controindicazione nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni in seguito a valutazioni post marketing relative a Dolasetron mesilato
TAMSULOSIN	11/08/2006	Nota informativa importante relativa alla sicurezza del Tamsulosin, un'antagonista dei recettori α -1 adrenergici
CIMICIFUGAE RACEMOSAE RHIZOMA	23/08/2006	Informazioni di sicurezza riguardanti segnalazioni di potenziale connessione tra medicinali contenenti Cimicifugae Racemosae Rizoma ed epatotossicità
APTIVUS	23/08/2006	Nota informativa riguardante informazioni di sicurezza relativa ad Aptivirus (tipranavir), un inibitore non-peptidico della proteasi, in pazienti affetti da HIV
OMNISCAN	24/08/2006	Nota informativa riguardante la sicurezza d'uso di Omniscan, un mezzo di contrasto per la risonanza magnetica nucleare a base di gadolinio in relazione a Dermopatia Nefrogenica o Fibrosi

		Sistemica Nefrogenica
APTIVUS	12/09/2006	Nuove informazioni relative alla sicurezza di Aptivus (tipranavir), un inibitore non-peptidico della proteasi, in pazienti affetti da HIV
TRACLEER	18/09/2006	Informazioni di sicurezza riguardanti segnalazioni di danni epatici associati all'uso di Bosentan con relative modifiche apportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
FANS	26/09/2006	Riesame della sicurezza dei FANS nel contesto del loro complessivo profilo beneficio-rischio
REVITORGAN CONISAN A e B	28/09/2006	Ritirati dal commercio di due lotti di collirio omeopatico Revitorgan Conisan per grave infezione del bulbo oculare
AGRADIL	04/10/2006	Nota informativa riguardante il Velapride indicato per il trattamento delle vampate di calore nella sindrome menopausale: restrizioni delle indicazioni e modifica degli stampati
FERRIPROX	04/10/2006	Nuove informazioni di sicurezza riguardanti l'uso di Deferiprone per rischio di agranulocitosi e disturbi neurologici
FARMACI MONITORAGGIO INTENSIVO	20/12/2006	Aggiornamento elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo per adeguamento del profilo di sicurezza
GLIVEC	21/12/2006	Nuove informazioni di sicurezza riguardanti l'uso di Imatinib per segnalazioni di casi gravi di insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione ventricolare sinistra

Bollettino di Informazione sui Farmaci (BIF)

Gli argomenti di Farmacovigilanza trovano inoltre spazio nel BIF che periodicamente viene inviato a tutti gli operatori sanitari (circa 300.000). L'informazione di ritorno ai segnalatori è considerato uno strumento importante in farmacovigilanza ai fini della sensibilizzazione alla segnalazione spontanea. Anche attraverso il BIF si è cercato di restituire agli operatori sanitari, in forma elaborata ed aggregata, i dati che singolarmente sono stati trasmessi alla rete nazionale attraverso le loro segnalazioni.

Nel corso del 2006 nella sezione Farmacovigilanza, oltre alle note Informative Importanti via via diramate, sono stati trattati i seguenti argomenti:

- Eudravigilance: le segnalazioni spontanee trovano la loro rete
- Analisi dei segnali: Ceftriaxone
- Monitoraggio dell'uso di Xigris nelle terapie intensive italiane risultati della seconda fase di raccolta dati
- Ritiro del vaccino Morupar il ruolo della segnalazione spontanea
- Analisi dei segnali: i bifosfonati
- Coadiuvanti delle diete ipocaloriche
- Analisi dei segnali: ceftriaxone
- Analisi dei segnali :cabergolina e valvulopatie cardiache
- Analisi dei segnali: pregabalin
- Intossicazione da vitamina D il caso clinico di una bambina
- Sicurezza dei farmaci in pediatria
- Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della rete nazionale di farmacovigilanza

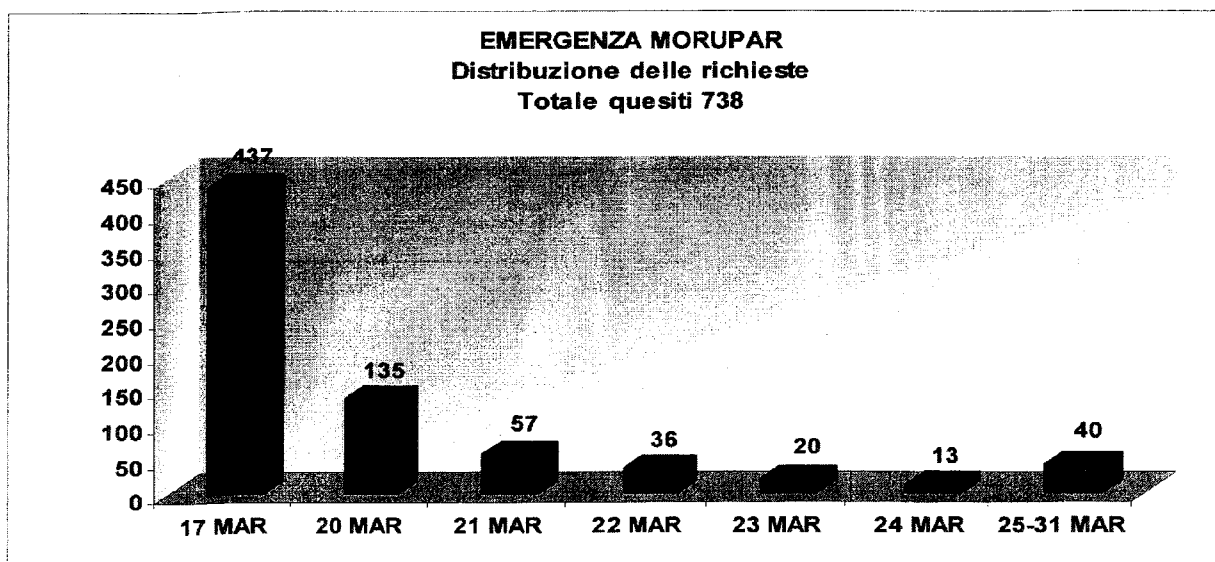
Farmacovigilanza News

Nel 2006 è stata pubblicata su *Farmacovigilanza News* l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte nel 2005. Inoltre è stata effettuata in collaborazione con i Centri Regionali per la Farmacovigilanza l'analisi dei segnali emersi dalla valutazione delle schede di segnalazione ricevute nel 2005.

I segnali identificati sono stati pubblicati su *Farmacovigilanza News*

L'informazione ai cittadini

L'informazione ai cittadini viene effettuata attraverso la pubblicazione sul sito dell'AIFA di comunicati stampa e/o documenti, ma soprattutto ci si avvale del servizio Farmaci-line; un numero verde a cui i cittadini possono rivolgersi per informazioni: il servizio attivo dal lunedì al venerdì, si è dimostrato una risorsa preziosissima in particolare nelle situazioni di emergenza come quelle conseguenti al ritiro di un farmaco dal mercato. In tali casi il rischio di panico collettivo è una possibile evenienza se la diffusione della corretta informazione non è adeguatamente gestita. A titolo di esempio dell'attività di farmaci-line si riporta la distribuzione delle richieste di informazioni giunte al servizio in occasione del ritiro del Morupar.



STUDI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Il monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse non è l'unico strumento utilizzato nel post-marketing per valutare la sicurezza dei prodotti.

A completamento dell'attività di farmacovigilanza passiva sono stati avviati diversi studi che hanno coinvolto soprattutto farmaci di particolare importanza clinico-sociale; tali studi erano finalizzati a:

- migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione trattata
- valutare la appropriatezza
- migliorare la definizione dei profili di tollerabilità
- identificare variabili predittive per la ottimizzazione del profilo di efficacia

Nel 2006 è stato pubblicato il rapporto Rapporto Psocare 2006 che contiene i dati relativi al periodo agosto 2005-settembre 2006 e costituisce il resoconto del primo anno di attività del progetto PsoCare. Il documento, presenta le analisi sulle prescrizioni e le prime stime dei tassi di incidenza di eventi associati alle prescrizioni stesse. Sono stati inoltre pubblicati sul BIF i risultati del secondo anno di raccolta dati del monitoraggio dell'uso di Xigris nelle terapie intensive italiane.

Gli studi di farmacovigilanza attiva, inclusi gli studi farmacoepidemiologici sul profilo rischio dei farmaci costituiscono un importante complemento alla farmacovigilanza passiva. In particolare gli studi di Farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure hanno costituito la terza area di ricerca dei bandi del 2006 sulla ricerca indipendente finanziati dall'AIFA. In particolare le tematiche di questa area per il 2006 sono state:

1. Studi sull'utilizzo dei psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti.
2. Studi sul trattamento con farmaci antipsicotici dei disturbi del comportamento dei pazienti con demenza
3. Studi sui trattamenti farmacologici della donna in gravidanza e nella preparazione della farmacologia ad interventi di fecondazione assistita
4. Valutazione del profilo beneficio-rischio nel trattamento con bifosfonati.
5. Studi sugli interventi di profilassi o terapia dell'epatite virale B
6. Studi sui trattamenti farmacologici per la cefalea cronica
7. Studi sull'impiego dell'albumina e delle immunoglobuline nella pratica clinica
8. Studi sull'utilizzo dei trattamenti farmacologici combinati in pazienti anziani con patologie multiple
9. Studi di valutazione dell'impatto di interventi di informazione rivolti al pubblico e/o associazioni di pazienti, sull'appropriatezza d'uso dei farmaci e sulla spesa farmaceutica.

Nell'anno 2006, per l'area 3, sono state presentate all'AIFA 149 lettere di intenti per la realizzazione di studi: il 25% è stato ammesso alla study session ed il 33% dei progetti ammessi alla study session è stato giudicato sufficiente o eccellente

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Il 2006 può essere considerato un anno di transizione per la Farmacovigilanza a causa di alcuni elementi particolari:

- 1) Entrata in vigore del D.Lgs. 219/2006: l'impatto di questa normativa è notevole dal punto di vista regolatorio per quanto riguarda a)Rinnovi dell'autorizzazione che avranno durata illimitata a meno che le valutazioni di farmacovigilanza non impongano scelte diverse, b)l'attivazione delle ispezioni di farmacovigilanza presso le aziende farmaceutiche prevedono una adeguata formazione del personale ed un organizzazione delle ispezioni c) la valutazioni del risk management plan con ampliamento delle attività di farmacovigilanza finora svolte nell'ambito del post-marketing
- 2) Allargamento della "comunità" di farmacovigilanza con l'inclusione dei centri di riferimento regionali; l'ampliamento è importante perché permette al sistema nazionale di FV di avvalersi di competenze ed esperienze significative in materia, tuttavia si tratta dell'introduzione di un nuovo elemento in un sistema di rapporti/ruoli in qualche modo stabilizzatisi negli anni (ASL-Regioni-AIFA). Tale introduzione ha creato alcune zone di resistenza che hanno determinato la necessità di ulteriori incontri e mediazioni, oltre modifiche sulla rete informatica, con una partenza in ritardo rispetto all'iniziale tabella di marcia.
- 3) La finanziaria 2006 rispetto ai precedenti anni ha modificato le modalità di finanziamento per la farmacovigilanza, con la previsione di un iter lungo e per molti aspetti tutto da costruire.

Non va dimenticato comunque molto è stato fatto nel 2006 e sono stati riattivati rapporti internazionali trascurati negli anni passati come quelli con l'organizzazione mondiale della Sanità. Molti risultati dell'intensa attività svolta in farmacovigilanza tra passato e futuro non sono al momento chiaramente evidenziabili; tuttavia le basi di nuovi cambiamenti sono state poste e nei prossimi anni sarà possibile apprezzare quanto finora è stato costruito.

APPENDICE 1

TABELLA 1: ARGOMENTI SOTTOPOSTI ALLA SOTTOCOMMISSIONE FV E CONCLUSI

Medicinale o classe di farmaci	Questione	attività svolta	Proposta SCFV
CEFTRIAXONE	Dalla RNF: rischio di reazioni avverse gravi di tipo allergico	valutazione profilo di sicurezza in merito ad aumento del rischio di shock anafilattico	pubblicazione di un articolo sul BIF per richiamare l'attenzione sull'appropriatezza d'uso e sui rischi di reazioni gravi; per comunicazione
TICLOPIDINA	dalla RNF rischio di reazioni a carico del sistema emolinfopoietico	valutazione profilo di sicurezza in merito ad aumento del rischio di decessi per agranulocitosi	pubblicazione di un articolo sul BIF per richiamare l'attenzione sull'appropriatezza d'uso e sui rischi di reazioni gravi; per comunicazione
PREGABALIN	Dalla RNF cluster di reazioni a carico del SNC anche gravi nei primi mesi di commercializzazione	valutazione profilo di sicurezza in merito al cluster di reazioni anche gravi nei primi mesi di commercializzazione	pubblicazione di un articolo sul BIF per richiamare l'attenzione sull'appropriatezza d'uso e sui rischi di reazioni gravi; per comunicazione
BIFOSFONATI (ac. zoledronico e ac. pamidronico)	rischio di osteonecrosi della mandibola da bifosfonati per la prevenzione di fratture patologiche da metastasi ossee	predisposizione di un articolo sul BIF	presenatazione di un articolo sul BIF per sensibilizzare la classe medica alla segnalazione dei casi
(1) CASODEX 150 MG (bicalutamide)	dal PhVWP	Valutazione del rapporto beneficio/rischio nel cr della prostata localmente avanzato	attendere le decisioni europee
(2) CASODEX 150 MG (bicalutamide)	dal PhVWP	comunicazione di apertura di referral per mancanza di accordo a livello europeo sulla valutazione degli studi clinici sul "Early prostate Cancer"	per informazione
CINNOXICAM e tutti gli altri FANS	rischio di eventi avversi cardiovascolari, gastrointestinali, cutanei	aggiornamento stampati sul rischio di eventi avversi cardiovascolari, gastrointestinali, cutanei per tutti i FANS rimasti fuori dalla determina di dicembre 2005	determina per aggiornamento stampati sul rischio di eventi avversi cardiovascolari, gastrointestinali, cutanei
ASA E FANS	controindicazione in gravidanza	aggiornamento stampati sul rischio in gravidanza	determina per aggiornamento stampati (par. 4.3, 4.6) sul rischio in gravidanza
ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA II	Dal PhVWP interazione con FANS e LITIO (dal PhVWP): rischio di peggioramento della funzione renale e di riduzione dell'effetto ipotensivo	aggiornamento stampati su interazione con FANS e LITIO	determina per aggiornamento stampati (par. 4.5) in linea con i testi europei; pubblicazione di una nota sul BIF

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

FANS	Dal PhVWP: interazione con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (dal PhVWP): rischio di peggioramento della funzione renale	aggiornamento stampati su interazione con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II	determina per aggiornamento stampati (par.4.5) in linea con i testi europei;
METADONE	dal PhVWP: rischio di prolungamento del QT e raccomandazione del monitoraggio dell'ECG	aggiornamento stampati sul rischio di prolungamento del QT	determina per aggiornamento stampati (par.4.4,4.5,4.8) in linea con i testi europei. Inserimento della raccomandazione di eseguire ECG nel par.4.5. Dosaggio massimo giornaliero non superiore a 100 mg; per comunicazione
METADONE	dal PhVWP: rischio di prolungamento del QT e raccomandazione del monitoraggio dell'ECG	aggiornamento stampati sul rischio di prolungamento del QT	proposta di 90 o 180 giorni come termine ultimo per lo smaltimento scorte
RETINOIDI	teratogenicità da retinoidi	valutazione dell'eventuale estensione del programma di prevenzione del rischio teratogeno anche all' isotretinoina per uso topico e ad altri retinoidi.	La SCFV non ritiene necessaria l'adozione di uno specifico programma di gestione del rischio teratogeno per isotretinoina uso topico ed altri retinoidi
MORUPAR	lettera della Ditta che informa sullo stato di avanzamento degli studi progettati per l'eliminazione del destrano e sulla modifica degli stampati effettuata.	aggiornamento sullo stato di avanzamento degli studi progettati per l'eliminazione del destrano.	per informazione alla SC
VACCINI IMMUNOSTIMOLANTI	ritiro dal mercato in Francia per insufficiente efficacia e per evidenza di rare reazioni potenzialmente gravi. Problematica all'esame della SC revisione.	rivalutazione rapporto B/R	proposta di provvedimento di modifica stampati e di pubblicazione di un articolo sul BIF.: Proposta di sollecitare la commissione sulla Revisione dell'efficacia.
VACCINI IMMUNOSTIMOLANTI	ritiro dal mercato in Francia per insufficiente efficacia e per evidenza di rare reazioni potenzialmente gravi. Problematica all'esame della SC revisione.	inviato al BIF l'articolo (non pubblicato)	proposta di articolo sul BIF come suggerito dalla CTS e proposta di estendere la problematica alla categoria ATC L03AX
(1) FENELZINA	Richiesta dalla CTS Valutazione profilo di sicurezza ai fini della concessione di AIC di nuovo farmaco	valutazione profilo di sicurezza	si propone la valutazione del rapporto B/R da parte di un esperto
(2) FENELZINA	-	assessment sul profilo di sicurezza	si chiede di approfondire i dati per la registrazione dell'indicazione di seconda linea e l'RCP

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

(3) FENELZINA	-	approfondimento del profilo di sicurezza	La SC ritiene che il profilo di tollerabilità non è inferiore a quello degli altri antidepressivi e propone di acquisire dati di sicurezza dagli altri stati in cui è commercializzata la fenelzina
(5) FENELZINA		approfondimento del profilo di sicurezza	parere favorevole nei confronti del profilo di tollerabilità. Proposta di RMP
QUESTIONARIO BEMA	dall'EMA: valutazione della qualità dei sistemi di FV in Europa	considerazioni sulla tabella riassuntiva relativa all'ispezione dell'EMA all'ufficio di FV (effettuata nel 2005)	presentazione delle criticità del sistema di FV italiano e proposte di obiettivi futuri per il suo miglioramento Proposta di sviluppare le attività di scientific advice e delle attività di valutazione delle manovre regolatorie
FARMACI DERIVATI DA URINE UMANE	rischio di contaminazione da prodotti derivati da urine umane (richiesta di chiarimenti da parte di uno studio legale)	valutazione del profilo di sicurezza dei prodotti derivati da urine umane in merito al possibile rischio di contaminazione; acquisizione del parere dell'ISS	Proposta di modifica stampati con l'inserimento di avvertenza "il rischio di trasmissione di agenti patogeni conosciuti e sconosciuti non può essere totalmente escluso"
(1) DOLASETRON	dal PhVWP: problemi di sicurezza cardiovascolare (modificazioni ECG del QT) a fronte di scarsa efficacia nei bambini	implementazione controindicazioni nei bambini	Proposta modifica stampati per inserimento controindicazioni in età pediatrica, dopo aggiornamenti europei
(2) DOLASETRON	<u>aggiornamento dal PhVWP</u>	richiesta di modifica stampati per la specialità medicinale di MR	la SC prende atto
TAMSULOSIN	dal PhVWP: rischio di floppy iris syndrome durante intervento chirurgico per cataratta in pazienti precedentemente trattati o in trattamento con tamsulosin	<u>aggiornamento stampati sul rischio di floppy iris syndrome</u>	determina per modifica stampati al par.4.4, e 4.8 in linea con i testi europei
(1) MORUPAR	aumento del numero di casi di anafilassi dall'inizio del 2006	rivalutazione B/R, provvedimento di divieto di vendita in Italia	dopo incontro con ISS e Ditta, provvedimento di divieto di vendita con ritiro delle scorte del vaccino dal territorio nazionale; rapid alert per l'EMA; nota informati all'OMS
(2) MORUPAR	provvedimento di sospensione delle vendite	aggiornamento sul provvedimento di sospensione delle vendite	per informazione
FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO INTENSIVO	aggiornamento semestrale; conclusione dei due anni per i primi farmaci inseriti nella lista	aggiornamento dell'elenco e discussione dei criteri di esclusione dall'elenco	POS sui criteri di inclusione ed esclusione dall'elenco non ancora approvata dalla CTS; elenco dei farmaci da escludere dalla lista previsto dopo l'estate

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

BIFOSFONATI (escluso ac. pamidronico ed ac.zoledronico)	rischio di indurre osteonecrosi della mandibola associata ad estrazione dentale e/o infezione locale (osteomielite inclusa) nei trattamenti per ev e per os	<u>aggiornamento stampati</u> rischio di osteonecrosi della mandibola per i prodotti ev e per os	determina per modifica stampati ai par. 4.4 e 4.8
VACCINO MMRII	discrepanze autorizzative dei due vaccini (MMRII, PRIORIX) su età di vaccinazione e somministrazione contemporanea ad altri vaccini	modifica stampati per armonizzazione a quelli del Priorix in accordo a quanto previsto dal piano nazionale vaccini	sarà presentata una domanda di <u>variazione di tipo II</u> dalla Ditta che la SC e la CTS approva salvo che dalla documentazione della ditta non emergano elementi che controindichino tale modifica,
CORSO DI FORMAZIONE	Recepimento e prossima pubblicazione del nuovo codice comunitario	Programmazione del corso di formazione per i responsabili di FV	vengono proposti 2 titoli per il corso, una bozza di programma e le date 24/25 ottobre
KETOROLAC	Dal PhVWP modalità di prescrizione del farmaco		sono stati eseguiti approfondimenti come richiesto dalla CTS sul volume di vendita del farmaco la SC propone la prescrizione dai centri ospedalieri con ricetta non ripetibile
PROTOPIC ED ELIDEL	<u>Dal PhVWP</u> Limitare l'indicazione a prodotti di seconda scelta	lavori di revisione a livello europeo in fase di conclusione	per informazione l a SC prende atto
AMOXICILLINA ED AC.CLAVULANICO	<u>Dal PhVWP</u> Aumento delle prescrizioni in Spagna rispetto agli altri antibiotici betalattamici. Aumento del rischio di epatotossicità	rivalutazione B/R	Pubblicazione di una nota informativa sulla RNF e sul BIF per sottolineare l'importanza del corretto utilizzo del farmaco
VACCINO PANDEMICO	dal Ph: predisposizione di un piano di azione per fronteggiare la pandemia influenzale	RMP	presentazione e discussione del documento del Ph
ANTIVIRALI PER LA PANDEMIA INFLUENZALE	dal Ph: predisposizione di un piano di azione per i farmaci antivirali da utilizzare per la pandemia influenzale	la Francia sarà lead rapporteur e l'Italia sarà co-lead insieme alla Spagna	per informazione la SC prende atto
PREPARAZIONI MAGISTRALI	richiesta di parere da parte di uno studio legale su una prescrizione contenente preparazioni magistrali che ha indotto il paziente al suicidio	dubbi sulla legalità della richiesta	La SC propone di chiedere un parere all'Ufficio legale dell'AIFA e di ribadire alla CTS la problematica delle preparazioni magistrali per fare chiarezza sulla normativa che le regola
(1)MINIRIN (desmopressina)	dal Ph: segnalazione di ADR gravi di intossicazione da acqua.	la Francia eliminerà l'indicazione pediatrica "enuresi notturna" per la formulazione spray nasale	proposta di richiedere alla ditta dati di sicurezza per decidere a livello locale un'azione regolatoria adeguata

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

(2)MINIRIN (desmopressina)	rischio di intossicazione da acqua	valutazione del profilo di sicurezza sulla base dei dati presentati dalla ditta nell'indicazione pediatrica enuresi notturna	Il rapporto b/r risulta sfavorevole per la formulazione spray inoltre il suo uso nei bambini è a rischio di sovradosaggio
(3)MINIRIN (desmopressina)	rischio di intossicazione da acqua	eliminazione dell'indicazione pediatrica enuresi notturna per lo spray: proposta di determina	viene presentata la determina
(4)MINIRIN (desmopressina)	rischio di intossicazione da acqua	incontro tra l'Ufficio e la Ditta dopo l'approvazione in ottobre della determina da parte della CTS	Sarà pubblicata una DDL prima della pubblicazione della determina per informare i medici
PAROXETINA	Dal PhVWP rischio di comportamento suicidario	per informazione l'azienda su richiesta dell'FDA ha modificato il RCP inserendo un warning sul rischio suicidario negli adulti. Il CHMP ha chiesto alla ditta gli studi già presentati all'FDA.	per informazione la SC prende atto
VERALIPRIDE	rischio di cardiotoxicità	richiesta dell'azienda di modificare l'RCP come richiesto dalla SC in aprile 2005	proposta di chiedere all'azienda di proporre un testo di DDL da pubblicare non appena la procedura sarà conclusa
SM contenenti ESTRATTI PANCREATICI DI ORIGINE PORCINA	richiesta di parere da parte dell'Ufficio V	E' richiesto di valutare il parere dell'ISS sulle specialità medicinali Pancrex, Creon, Pancrease, Enzipan, indicati per il trattamento dell'insufficienza esocrina	La SC ritiene utile acquisire ulteriori informazioni sulle indagini che dovrà completare l'ISS e sull'evoluzione in Francia della stessa problematica
SM contenenti ESTRATTI PANCREATICI DI ORIGINE PORCINA	richiesta di parere da parte dell'Ufficio V sulla possibile contaminazione	L'ISS si è espresso in merito alla possibile contaminazione in quanto farmaci di derivazione porcina	Pancrease:sospensione e revoca; Enzipan: concessione di 3 mesi per la presentazione all'ISS di ulteriori prove;Creon: concessione di 3 mesi per la presentazione all'ISS di ulteriori prove di laboratorio; Pancrex; resta in commercio
TOSSINA BOTULINICA	restrizione d'uso: richiesta di parere da parte della CTS	una sentenza del TAR ha accolto il ricorso di medici estetici contro la limitazione agli specialisti della prescrizione e dell'uso della TB	Sia da una valutazione a livello europeo che dalla valutazione effettuata in Italia dopo due anni di commercializzazione di Vistabex a scopo estetico, non emergono problemi di sicurezza La SC propone di non procedere alla opposizione in sede amministrativa contro la sentenza del TAR.

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI	aggiornamento semestrale della lista	E' stata predisposta la lista dei farmaci che devono essere inseriti ed la lista dei farmaci che dopo i primi due anni di commercializzazione; quest'ultima corredata di una scheda di valutazione per singolo farmaco..	La SC esprime parere favorevole
DOPAMINO AGONISTI	dai PhVWP: rischio di ipersessualità, aumento della libido	proposta di modifica stampati	parere favorevole : l'implementazione della modifica degli stampati dovrà avvenire mediante richiesta di variazione di tipoll da parte delle Ditte.
FLUOXETINA	indicazione nei bambini per la depressione di grado moderato o severo	E' stato richiesto il parere del gruppo Farmaci e bambini	Si accoglie la proposta del gruppo Farmaci e bambini di limitare la prescrizione agli specialisti con piano terapeutico. Si propone inoltre di rivalutare le modalità di prescrizione di sertralina e fluvoxamina per adeguarle a quelle di fluoxetina
RITRODINA	revoca della formulazione compresse non effettuata dalla ditta	E' stato constatato che la revoca richiesta nel 2003 dalla CUF non è stata effettuata dalla Ditta	La SC reitera il proprio giudizio di revoca
LAMOTRIGINA	indicazioni pediatriche e monitoraggio della sicurezza	La azienda chiede di sospendere la trasmissione del line-listing delle reazioni avverse cutanee gravi che sta effettuando dal 2004	A livello mondiale i dati di sicurezza sono rassicuranti. Quindi si ritiene che l'invio trimestrale dei dati di sicurezza possa essere interrotto.
CIMICIFUGAE RACEMOSAE RIZOMA	gravi reazioni epatiche	ritiro dal mercato dei prodotti omeopatici contenenti cimicifugae racemosae da parte del Ministero della Salute	la SC riflette sulla sorveglianza della reazioni avverse a prodotti omeopatici e su chi ne ha le competenze

TABELLA 2: ARGOMENTI SOTTOPOSTI ALLA SOTTOCOMMISSIONE FV E NON ANCORA CONCLUSI NELL'ANNO 2006

Medicinale o classe di farmaci	Questione	attività svolta	Parere della SC
(1) BIFOSFONATI (ac.zoledronico e ac. pamidronico)	osteonecrosi della mandibola da bifosfonati per la prevenzione di fratture patologiche da metastasi ossee	Aggiornamento situazione europea	proposta di convocazione dell'Azienda; formalizzazione da parte dell'Ufficio di una richiesta di DDL che rafforzi le informazioni di sicurezza; pubblicazione di DDL in linea con il testo dell'EMA;
(2) BIFOSFONATI (ac.zoledronico e ac. pamidronico)	riscio di osteonecrosi della mandibola da bifosfonati per la prevenzione di fratture patologiche da metastasi ossee	aggiornamento sull'incontro tra l'ufficio e le Ditte	Dall'incontro si è deciso che informazioni sul rischio dovranno essere inserite in una brochure distribuita ai pazienti. La Ditta proporrà una DDL ed una lista di distribuzione della stessa (vedi 16/01/06)
(1) DOMPERIDONE	dal PhVWP rischio di prolungamento del QT	rivalutazione profilo B/R	proposta di modifica stampati con l'inserimento del rischio di prolungamento del QT e di aritmie (torsione di punta) in linea con i testi europei, da implementare dopo le decisioni europee
(3) DOMPERIDONE	dal PhVWP rischio di prolungamento del QT	rivalutazione profilo B/R e recepimento dei testi europei per la modifica degli stampati	proposta di modifica stampati con l'inserimento del rischio di prolungamento del QT e di aritmie (torsione di punta) in linea con i testi europei
SALMETEROLO/FORMOTEROLO	dal PhVWP: risultati dallo SMART rischio di decessi per asma dovuti a salmeterolo non associato a cortisonici inalatori soprattutto in popolazioni afro-americane. Estensione al formoterolo per effetto di classe	aggiornamento stampati a seguito dei risultati dello studio SMART	aggiornamento stampati par.4.4 per salmeterolo e formoterolo , 5.1 solo per salmeterolo dopo aggiornamenti dal PhVWP
(1) MHO (Medication overuse Headache)	MHO indotta da analgesici e prodotti contenenti ergotamine e triptani (dal PhVWP)	valutazione profilo di sicurezza in merito al rischio di MHO indotta da analgesici e prodotti contenenti ergotamine e triptani	Proposta di modifica degli stampati proposte a livello europeo E' stato proposto di inserire il termine MHO nel dizionario MeDRA per la codifica di questa ADR.
(1) DOTAREM	reazioni avverse locali e sistemiche probabilmente legate alle modalità di somministrazione del mezzo di contrasto	valutazione del profilo di sicurezza in corso di rinnovo	proposta di consultare un esperto radiologo per far luce sul profilo di sicurezza del mezzo di contrasto
(2) DOTAREM	reazioni avverse locali e sistemiche probabilmente legate alle modalità di somministrazione del mezzo di contrasto	valutazione del profilo di sicurezza in corso di rinnovo	proposta di consultare come esperto radiologo il Dott. Giovanni Morana per un parere sul profilo di sicurezza del mezzo di contrasto
(1) BETA CAROTENE	aumento del rischio di neoplasia polmonare nei forti fumatori. Azioni regolatorie restrittive in Germania	valutazione di due studi clinici progettati per valutare la protezione da neoplasia polmonare	richiesta di approfondimento da parte della SC sarà predisposto un rapporto di valutazione del profilo B/R dei prodotti a base di beta carotene da parte del Dott. Leone e Dott.ssa Menniti-Ippolito

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

(1) ANTIPSICOTICI	Dal PhVWP. Suddivisione degli antipsicotici per classi di rischio: nessuna evidenza di rischio, rischio potenziale, rischio stabilito di indurre prolungamento del QT	discussione dell'AR di UK in merito alle strategie da adottare per l'implementazione della modifica stampati negli stati membri.	modifica stampati ai par. 4.4 (raccomandazione di eseguire ECG prima del trattamento di antipsicotici a rischio stabilito) e 4.8 (reazioni avverse riguardanti prolungamento del QT e aritmie) dopo aggiornamenti dal PhVWP
(2) ANTIPSICOTICI	implementazione del provvedimento di modifica stampati	invio alle ditte della determina (approvata dalla SC nella riunione del 6/2/06) per commenti.	:: La SC decide di inserire anche i principi attivi non ancora commercializzati (sertindolo)
(3) ANTIPSICOTICI	implementazione del provvedimento di modifica stampati	aggiornamento sui commenti forniti dalle ditte: <u>problematica del Mutabon</u> (amitriptilina + perfenazina); <u>problematica della quietiapina</u> (per la ditta il QT lungo si manifesta solo in caso di sovradosaggio	proposta di approfondire i dati Mutabon. Per la quietiapina si attendono aggiornamenti dal PhVWP di aprile.
(4) ANTIPSICOTICI	implementazione del provvedimento di modifica stampati	si è ancora in attesa della decisione definitiva del PhVWP sull'implementazione della determina	proposta di procedere in tempi brevi alla pubblic. della determina per la categoria a rischio stabilito se il parere del Ph non sarà a breve.
(1) ISOTRETINOINA	dal PhVWP:rischio di disordini cerebrovascolari (perdita di concentrazione e perdita di memoria)	ricerca nella RNF di un eventuale segnale: mancanza di reazioni nella nostra banca dati.	attendere aggiornamenti europei
(1) LAMOTRIGINA	dal PhVWP:rischio di QT lungo, malformazioni congenite e reazioni cutanee)	valutazione del profilo di sicurezza	proposta di approfondimento da parte della SC . Proposta di acquisire il parere del prof. Perucca esperto in epilessie su quesiti specifici
(2) LAMOTRIGINA	dal PhVWP:rischio di QT lungo, malformazioni congenite e reazioni cutanee)	viene illustrato il parere del Prof. Perucca	si rinvia ogni decisione in attesa della valutazione al PhVWP atteso in Aprile
(3) LAMOTRIGINA	rischio di palatoschisi e labbro leporino	aggiornamento dal PhVWP	al PhV la decisione finale sull'avvertenza da introdurre negli stampati relativa al rischio teratogeno è stata è stata rinviata alla prossima riunione la SC prende atto.
PRODOTTI VITABASIX	problemi di sicurezza; chiarimenti su competenze per la gestione delle reazioni avverse (dall'Ufficio)	valutazione del profilo di sicurezza di prodotti contenenti principi attivi farmacologicamente ma che non possiedono AIC	Si propone di fare un accertamento dei punti vendita di tali prodotti
(1) CALCIO ANTAGONISTI (nifedipina)	discrepanza tra RCP e linee guida ESH/ESC sull'uso in gravidanza	rivalutazione della <u>controindicazione in gravidanza</u> alla luce delle ultime linee guida europee sul trattamento dell'ipertensione Arteriosa	proposta di presentare la problematica al PhVWP

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

(2) CALCIO ANTAGONISTI (nifedipina)	controindicazione in gravidanza	AR della ditta Bayer e proposta di modifiche stampati	proposta di cambiare la controindicazione assoluta in gravidanza in favore della controindicazione prima delle 20 settimane
(3) CALCIO ANTAGONISTI (nifedipina)	controindicazione in gravidanza	in attesa della presentazione della domanda di variazione da parte della Bayer	proposta di portare l'argomento in sede di discussione a livello europeo
(4) CALCIO ANTAGONISTI (nifedipina)	controindicazione in gravidanza	AR dell'Ufficio da presentare al PhVWP di Dicembre	Parere favorevole, espresso nell'AR, alla proposta di modificare la controindicazione
FANS (piroxicam, ketoprofene, ketorolac)	Dal PhVWP : rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee. Rafforzare le informazioni sul corretto uso per ketoprofene e Ketorolac; per piroxicam probabile referral	rivalutazione B/R a livello europeo	per informazione la SC prende atto
PIROXICAM	Dal PhVWP : rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee. per piroxicam probabile referral	rivalutazione B/R a livello europeo negativa	in attesa di apertura di referral la SC prende atto
PIROXICAM	Dal PhVWP : rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee. per piroxicam probabile referral	rivalutazione B/R a livello europeo negativa	Sono state proposte in sede europea modifiche all'RCP. Nessuno stato ha aperto il referral la SC propone: la sospensione dell'AIC e l'apertura del referral oppure la restrizione della prescrizione allo specialista reumatologo
PIROXICAM	Dal PhVWP : rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee. per piroxicam probabile referral	aggiornamento dall'Europa	La Commissione Europea aprirà un referral per la rivalutazione del profilo b/r del piroxicam La SC decide di non intraprendere alcuna azione regolatoria o di informazione presso i medici in attesa di referral
FANS (piroxicam, ketoprofene, ketorolac)	Dal PhVWP : rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee. per piroxicam probabile referral	proposta del PHV di modifica stampati delle formulazioni sistemiche che include anche per il ketorolac la limitazione ad iniziare il trattamento in ospedale	La SC esprime parere favorevole su i testi presentati per la determina
GLUCOSAMINA	Dal PhVWP pubblicazione di un segnale di allarme da parte dell'agenzia svedese	La valutazione del profilo di sicurezza non evidenzia lo stesso segnale di allarme in Italia	Proposta di chiedere all'azienda lo PSUR di Dona con i dati aggiornati a marzo 2006
GLUCOSAMINA	rischio di epatotossicità	rivalutazione profilo B/R e proposta di modifica stampati la modifica degli stampati proposti dal CHMP dopo procedure di arbitrato	proposta di limitare l'indicazione a "sollevio dei sintomi di osteoartrite lieve e moderata del ginocchio"

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

MAGNESIO STEARATO	Dal PhVWP: rischio di pneumoconiosi	risposta ad una NUI su prodotti per inalazione contenenti questo eccipiente già autorizzati o in fase di autorizzazioni	Sulla base della problematica illustrata viene proposto di convocare le ditte per il 10 luglio e di acquisire il parer di un esperto pneumologo
MAGNESIO STEARATO	Dal PhVWP: rischio di pneumoconiosi a lungo termine	audizione dell'azienda durante la riunione della SCFV	Emergono punti di discordanza tra la documentazione illustrata dall'azienda e quanto dichiarato in sede di PhVWP sul rischio di tossicità a lungo termine. Proposta di acquisire dall'Ufficio AIC il dossier di registrazione della specialità medicinale Foradil Certihaler della ditta Novartis che ha di recente ottenuto l'AIC anche se non ancora in commercio e di sottoporlo alla valutazione di un esperto. Si resterà comunque in attesa di sviluppi a livello europeo e del rapporto della Svezia sulla potenziale tossicità del MS
MIRENA	rischio di perforazioni dell'utero, gravidanze extrauterine, cancro del seno	dal PhVWP: segnalazioni in Germania e modifica degli stampati	Nella RNF sono presenti 4 segnalazioni poiché il prodotto è nazionale, la SC propone un'azione regolatoria a livello nazionale.
ACE INIBITORI	malformazioni congenite per esposizione durante il primo trimestre di gravidanza	dal PhVWP: un articolo su uno studio pubblicato su NEJM ha evidenziato il rischio di malformazioni congenite dopo esposizione nel I trimestre di gravidanza. Si è deciso quindi di aspettare i dati derivanti dal registro svedese delle nascite e dal network ENTIS contenente i informazioni sull'uso di ACE inibitori in gravidanza	si fa presente che gli ACE inibitori in Italia sono controindicati o non raccomandati in gravidanza. La SC prende atto e decide di restare in attesa di rivolti a livello europeo
KETOCONAZOLO	rischio di epatotossicità	la ditta ha presentato domanda di variazione per aggiornare gli stampati sul rischio di epatotossicità ed una proposta di DDL	Emergono alcune criticità. La SC decide di chiedere la documentazione necessaria alla stesura di un AR da presentare in sede europea
KETOCONAZOLO	rischio di epatotossicità	Vengono suggerite alcune modifiche al RCP ed alla DDL.	.Si decide di comunicare all'Ufficio AIC le modifiche concordate in sede di SC.
KETOCONAZOLO	rischio di epatotossicità	Poiché la documentazione presentata dalla ditta non giustifica le modifiche richieste, è stato divulgato un rapid alert per conoscere lo stato di implementazione della variazione negli altri stati membri	La SC prende atto
KETOCONAZOLO		si sta procedendo alla stesura dell'assessment sulla base della documentazione della ditta	per aggiornamento

XV LEGISLATURA – DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

KETOCONAZOLO		E' stato redatto un AR che sarà inviato al PhVWP a dicembre	La SC propone di revocare la formulazione compresse. Prima di assumere un decisione definitiva propone di consultare alcuni esperti AIFA e di contattare l'Azienda.
CABERGOLINA	rischio di valvulopatie e disturbi compulsivi	Dal PhVWP: da studi osservazionali e da segnalazioni spontanee della Danimarca rischio di fibrosi valbolare; da segnalazioni di UK rischio di ipersessualità e impulso irrefrenabile al gioco d'azzardo	Verranno proposte le modifiche degli stampati
VENLAFAXINA	rischio di cardi tossicità	proposta di modifica stampati	La SC propone di approfondire la valutazione del CDS e del RCP del prodotto
ALCOOL come eccipiente	richiesta di parere da parte dell'Ufficio AIC sul quantitativo sicuro dell'alcool come eccipiente nelle specialità pediatriche	viene richiesto di confermare o rivedere la decisione la decisione della CTS del 2003 che bandiva l'alcool da tutte le specialità pediatriche	La SC propone di riconfermare il parere della CTS del 2003 ribadito in gennaio 2006
ALCOOL come eccipiente	contenuto di alcool nelle specialità pediatriche contenenti ferro		La SC propone di sottoporre all'attenzione della commissione Farmaci e bambini la problematica
ALCOOL come eccipiente	contenuto di alcool nelle specialità pediatriche contenenti ferro		La SC sentito il parere della commissione pediatrica esprime parere favorevole all'autorizzazione di farmaci simili ad altri già sul mercato, riservandosi di riesaminare la problematica della presenza di alcool nelle confezioni pediatriche o in quelle a base di ferro.
ALCOOL come eccipiente	contenuto di alcool nelle specialità pediatriche	position paper del Prof. Drago	La SC propone di fare una ricognizione sulla concentrazione di alcool nelle formulazioni orali e sistemiche utilizzando la collaborazione delle ditte che dovranno presentare i dati per le proprie specialità
NARLISIM	profilo di sicurezza in età pediatrica	la valutazione è in corso dal 2005 a causa di un decesso di un bambino di pochi giorni a cui il farmaco era stato somministrato impropriamente	La SC ritiene che un provvedimento regolatorio restrittivo debba essere esteso a tutti i farmaci decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica per uso topico in età pediatrica. Sarà redatto un elenco di farmaci per cominciare la valutazione di tutta la classe.

NARLISIM e decongestionanti nasali	profilo di sicurezza in età pediatrica	E' stata effettuata una verifica dello stato autorizzativo e di dispensazione delle singole specialità	L'orientamento della SC è di introdurre la controindicazione in età pediatrica. Si chiederà alle aziende di presentare un rapporto b/r per singola specialità.
QUETIAPINA:antipsicotici e QT lungo	rischio di prolungamento di QT simile agli altri antipsicotici	audizione della ditta Astra Zeneca. La ditta ha chiesto una variazione per modifica stampati che non ricalca le indicazioni del PhVWP	Si propone di effettuare una verifica dell'implementazione degli stampati a livello europeo
DEFLAZACORT (Flantadin)	revisione RCP (paragrafo effetti indesiderati sul metabolismo dell'osso)	revisione RCP (paragrafo effetti indesiderati)	chiedere alla ditta dati a supporto della frase al paragrafo effetti indesiderati sul metabolismo dell'osso
DEFLAZACORT (Flantadin)		assessment dell'esperto	il documento sarà integrato con i riferimenti bibliografici
BUFLOMEDIL	Dal PHVWP: rischio di gravi reazioni avverse a carico del SNC e cardiovascolare: Revoca della formulazione cpr in Francia	E' stato verificato lo stato autorizzativo in Italia	La SC propone di verificare se il farmaco è stato sottoposto alla valutazione della commissione revisione di efficacia

