

Si pubblicano di seguito delle Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con il Ministero che quindi ne condivide i contenuti; con la loro pubblicazione sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci si intende sottolinearne l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere all'Ufficio VI della Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici via fax, al numero: 06/59943554.

Nota informativa importante del Ministero della Salute

■ Nuove informazioni sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti paroxetina nel trattamento della malattia depressiva nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni.

Caro Dottore, Gentile Dottoressa,

La Commissione Unica del Farmaco (CUF), il Comitato nazionale di esperti per la valutazione dei farmaci del Ministero della Salute, desidera informarla su nuove evidenze relativamente alla efficacia e sicurezza della paroxetina nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni, affetti da disturbi depressivi. La paroxetina è una molecola con una azione inibitoria potente e selettiva sulla ricaptazione della serotonina (5-idrossitriptamina: 5HT) nei neuroni cerebrali, senza interferenze sulla captazione della noradrenalina. I risultati di clinical trial condotti su

bambini e adolescenti per ottenere l'estensione delle indicazioni terapeutiche al trattamento della depressione in queste fasce di età non hanno dimostrato l'efficacia della paroxetina rispetto al placebo e hanno altresì evidenziato un maggior rischio di comportamenti autolesivi e suicidari nel gruppo trattato con paroxetina rispetto al placebo. Le specialità contenenti paroxetina sono autorizzate negli adulti per il trattamento della depressione, del disturbo ossessivo-compulsivo, del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, della fobia sociale.

• Le indicazioni attualmente autorizzate non prevedono l'uso del farmaco in età pediatrica.

Sulla base di questi dati la CUF considera il rapporto beneficio/rischio della paroxetina nel trattamento dei disturbi depressivi nei bambini non favorevole e raccomanda che i farmaci contenenti paroxetina non siano utilizzati per il trattamento della depressione nei bambini e ado-

lescenti di età al di sotto di 18 anni. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo delle specialità a base di paroxetina sono stati pertanto aggiornati sulla base di queste nuove informazioni.

Nota:

In Italia sono autorizzate le seguenti specialità medicinali contenenti paroxetina quale principio attivo:

Autorizzate con procedura Nazionale:

- Seroxat GSK®
- Eutimil Valda Lab Farm®
- Sereupin Abbott®

Registrate con procedura di Mutuo Riconoscimento:

- Paroxetina EG®
- Paroxetina Merk Generics Italia®
- Daparox®

Nota informativa importante concordata con il Ministero della Salute

■ Comunicazione sulla corretta ricostituzione del vaccino Infanrix Hexa® (DTPa-HBV-IPV+ Hib)

Gent.ma Dr.ssa/Egr. Dr.

GlaxoSmithKline vuole informarLa riguardo ad una osservazione riportata raramente con il dispositivo BioSet™ del proprio vaccino Infanrix Hexa®. Quando il vaccino viene ricostituito, la

Paroxetina: consumi farmaceutici in Italia (pubblico + privato).

	Anno 2001	Anno 2002	Δ% 2002 vs 2001
N. confezioni	5.638.576	5.207.155	-8%
DDD 1000 ab/die	5,2	6,0	14%
% sul totale DDD SSRI*	37,8	36,5	
Spesa €	129.611.595	147.347.466	14%
% sul totale spesa SSRI*	39,0	38,2	

*Gruppo ATC: N06AB
Fonte: elaborazione OsMed

punta dell'ago può in qualche circostanza causare il distacco di una parte del tappo di gomma il quale rimane poi nel flaconcino. La particella rimossa è visibile a occhio nudo. Vari esperimenti hanno dimostrato che è molto improbabile che questa particella sia aspirata nella siringa e pertanto non esistono rischi di salute.

Coloro che vaccinano i bambini probabilmente conoscono bene il sistema di chiusura Bioset™ fissato sul flaconcino del componente Hib di Infanrix Hexa®. Questo cappuccio è fissato su un classico tappo di gomma e comprende un piccolo ago interno, il quale va a forare il tappo quando si inizia la ricostituzione. Il cappuccio è stato ideato per evitare la necessità di manipolare un ago addizionale e facilitare la ricostituzione del vaccino.

• **Ulteriori studi hanno dimostrato che il distacco di una particella del tappo di gomma può accadere quando la ricostituzione viene effettuata/ eseguita subito dopo la rimozione del vaccino dal frigorifero, quando il tappo è ancora freddo. Alcune indagini hanno dimostrato inoltre, che se il flaconcino raggiunge la temperatura ambiente (25 ± 3 °C) prima di inserire la siringa allora questo problema viene minimizzato. Viene pertanto raccomandato di tenere il vaccino a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) per almeno cinque minuti prima di connettere la siringa nel cappuccio del flaconcino e prima di ricostituire il vaccino.**

GlaxoSmithKline sta utilizzando il Bioset™ solo per il vaccino Infanrix Hexa®.

La compagnia sta inoltre modificando il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto allo scopo di chiarire ulteriormente la sezione 6.6 "Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento". Nel caso in cui Lei avesse ulteriori domande o avesse bisogno di informazioni addizionali, La preghiamo di non esitare a contattarci. GlaxoSmithKline vuole ricordarLe che qualsiasi evento avverso osservato con qualsiasi vaccino deve essere sempre riportato/riferito secondo le raccomandazioni nazionali.

BOX – Vaccini esavalenti Hexavac® e Infanrix Hexa®

L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA, European Medicines Evaluation Agency) ha comunicato che **"non c'è alcun cambiamento nel profilo beneficio/rischio dei due vaccini esavalenti oggi in commercio, Hexavac® e Infanrix Hexa®, e di conseguenza non raccomanda alcun cambiamento alle attuali condizioni d'uso"**.

Questa conclusione giunge in seguito al *Public Statement* del 28 aprile 2003, dal quale emergeva la possibilità di una correlazione tra i vaccini e 5 segnalazioni di morte improvvisa inattesa (SUD, Sudden Unexpected Death) in bambini sottoposti alla vaccinazione entro 24 ore dall'evento.

Nei mesi successivi il Comitato scientifico per le specialità medicinali dell'EMA (CPMP) ha continuato a monitorare tutti i dati presenti compiendo un'approfondita rivalutazione di quattro casi di SUD osservati in Germania ed Austria tra il 2000 ed il 2003 su un totale di 700.000 bambini vaccinati.

Gli eventi si sono verificati in stretta associazione temporale (48 ore) con la somministrazione di una quarta

dose di vaccino esavalente in bambini nel secondo anno di vita. Nella dichiarazione dell'EMA non sono state riconosciute cause biologiche plausibili tra la somministrazione dei vaccini esavalenti e l'evento SUD.

L'unico elemento di connessione attualmente accertato tra la somministrazione del vaccino e l'evento SUD è una relazione di tipo temporale. Tale elemento non è sufficiente per stabilire un nesso di causalità certo e neppure probabile. In Italia il calendario vaccinale nazionale non prevede una quarta dose durante il secondo anno di vita e non è stato segnalato alcun caso di SUD presso la rete nazionale di Farmacovigilanza. Nel nostro paese lo schema vaccinale raccomandato prevede tre somministrazioni di vaccino esavalente nel primo anno di vita, al 3°, 5° e 12° mese. Il CPMP sottolinea anche che **"la vaccinazione offre, ai singoli bambini e alla popolazione generale, benefici che superano i possibili rischi legati alla somministrazione dei vaccini attualmente autorizzati, compresi i vaccini esavalenti"**.

Nota informativa importante concordata con il Ministero della Salute

■ Specialità medicinale: Nopar® (pergolide)

Caro Dottore/Dottoressa,

La Ditta Lilly, in accordo con il Ministero della Salute, desidera informarLa su nuove evidenze relativamente alla sicurezza della pergolide (Nopar®) e la possibilità di sviluppare una alterazione delle valvole cardiache (valvulopatia) a carico di una o più valvole.

Dall'esperienza post-marketing con pergolide è emerso che un numero limitato di soggetti, in corso di terapia con tale farmaco, ha sviluppato una alterazione delle valvole cardiache (valvulopatia) a carico di una o più valvole.

In base alle informazioni di sicurezza della Lilly ed alle pubblicazioni scientifiche, la valutazione anatomico-patologica delle valvole rimosse chirurgicamente era coerente con una valvulopatia, associata a sindrome carcinoide e all'uso di altri farmaci alcaloidi ergolinici.

Anche se al momento non è possibile stabilire una relazione certa di causa ed effetto tra pergolide e valvulopatia osservata in questi pazienti, vista la natura delle lesioni ed

essendo noti analoghi effetti di altri preparati ergolinici, il Foglio Illustrativo in Italia è stato modificato tenendo conto di tali segnalazioni.

Le segnalazioni pervenute alla Lilly riguardano la valvola aortica, mitrale e tricuspide. In alcuni casi i sintomi o le manifestazioni di valvulopatia sono migliorati dopo la sospensione del trattamento con pergolide. In due pazienti si è resa necessaria la sostituzione delle valvole. Non è chiaro se le modificazioni fibrotiche valvolari siano in relazione con la fibrosi retroperitoneale, pleuropolmonare e pericardica, tutti effetti avversi ben noti, anche se molti rari, osservati con pergolide.

Su circa 500.000 pazienti, che si stima siano stati trattati con questo farmaco a partire dal 1989, la valvulopatia è stata segnalata in meno di 5 pazienti su 100.000.

Tuttavia, a seguito di queste segnalazioni, i paragrafi Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'Uso e Effetti indesiderati del Foglietto Illustrativo della specialità medicinale contenente pergolide (Nopar® in Italia) sono stati modificati come di seguito riportato:

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso: dopo l'uso prolungato di derivati ergolinici come pergolide, si sono verificati casi di patologie **fibrotiche** e infiammatorie a carico delle sierose come la pleurite,

versamento pleurico, fibrosi pleurica e **valvulopatia cardiaca a carico di una o più valvole o fibrosi retroperitoneale**.

4.8 Effetti indesiderati: **valvulopatia cardiaca**.

Per ulteriori quesiti relativi alla specialità medicinale Nopar® (pergolide), la preghiamo di contattare il Dipartimento Informazione Medica della Lilly, al numero 055/42571.

Nota informativa importante

■ Comunicazione sulla sicurezza della terapia ormonale sostitutiva (TOS). Rapporto beneficio/rischio non favorevole quale terapia di prima scelta nella prevenzione dell'osteoporosi

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

lo scorso agosto 2002 abbiamo pubblicato una nota informativa importante sulla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) dopo la pubblicazione dello studio Million Women Study (http://www.ministero.salute.it/medicinali/resources/documenti/note_informative/TOS2_ddl.doc). La presente lettera costituisce un'ulteriore comunicazione sullo stesso argomento e si basa su una revisione più dettagliata di studi recenti sui benefici e rischi a lungo termine della TOS.

Questa revisione è stata adottata dal CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products), il Comitato Scientifico per le specialità medicinali dell'EMA (Agenzia europea del farmaco), ed è stata approvata dalle competenti autorità regolatorie europee, compresa la nostra Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute.

Pergolide: consumi farmaceutici SSN.

	Anno 2001	Anno 2002	Δ% 2002 vs 2001
N. confezioni	389.759	369.331	-5,2%
DDD 1000 ab/die	0,10	0,09	-2,5%
% sul totale DDD ATC			
Agonisti della dopamina *	18,4	14,5	
Spesa €	10.660.645	10.166.759	-4,6%
% sul totale spesa Agonisti della dopamina*	17,1	13,2	

* Gruppo ATC: N04BC

Fonte: elaborazione OsMed.

Le conclusioni della revisione sono:

- Il rapporto rischio/beneficio della TOS è favorevole nel trattamento dei sintomi della menopausa. Deve comunque essere utilizzata la minima dose efficace e per il più breve periodo di trattamento possibile.
- Il rapporto rischio/beneficio della TOS non è favorevole quale terapia di prima scelta per la prevenzione dell'osteoporosi.
- Nelle donne sane che non presentano i sintomi della menopausa il rapporto rischio/beneficio della TOS non è generalmente favorevole.

Saranno di conseguenza modificati il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di tutti i farmaci indicati nella TOS.

Background

Dopo la recente pubblicazione di diversi studi importanti, primi fra tutti il Women's Health Initiative (WHI)¹ e il Million Women Study², è stata intrapresa una rivalutazione del rapporto beneficio-rischio della TOS per le indicazioni autorizzate in risposta alle crescenti preoccupazioni sulla sicu-

rezza di questa terapia. Questi ed altri studi pregressi mostrano che l'uso della TOS aumenta il rischio di cancro al seno, di cancro all'endometrio e di cancro alle ovaie in modo proporzionale alla durata del trattamento. Non vi sono prove di un effetto benefico della TOS sulla malattia cardiovascolare, al contrario è stato dimostrato che la TOS aumenta il rischio di infarto del miocardio e di tromboembolismo venoso (TEV), soprattutto nel primo anno di trattamento, e aumenta il rischio di ictus ischemico. Il rischio aumenta con l'età, accrescendo complessivamente i rischi in modo proporzionale alla durata del trattamento. La TOS non ha nemmeno effetti positivi sulla funzione cognitiva e può aumentare il rischio di demenza negli anziani. È stato inoltre dimostrato che la TOS non influisce positivamente sulla qualità della vita delle donne che non presentano i sintomi della menopausa.

Gli effetti positivi della TOS sono il sollievo dai sintomi della menopausa e la prevenzione dell'osteoporosi e di fratture a lungo termine. È stato anche dimostrato che la TOS riduce il rischio di cancro colon-rettale.

Malgrado l'efficacia nella preven-

zione dell'osteoporosi, la revisione condotta ha concluso che il rapporto beneficio-rischio nell'utilizzo a lungo termine è tale che la TOS non deve più essere considerata la terapia di prima scelta nella prevenzione dell'osteoporosi.

Quali sono i prodotti interessati?

Le conclusioni della revisione si applicano a tutti i prodotti convenzionali utilizzati per la TOS a base di soli estrogeni o di tipo combinato (estrogeni e progestinici) autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

Trattamento a breve termine dei sintomi della menopausa

I risultati di questa revisione non coinvolgono le donne che utilizzano la TOS per il trattamento a breve termine dei sintomi menopausali, poiché i benefici sono ancora considerati superiori ai rischi per la maggior parte delle donne. Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace per il periodo più breve possibile e la decisione di iniziare la TOS deve essere presa su base individuale informando accuratamente la paziente. Il trattamento, inoltre, deve essere riconsiderato almeno annualmente

TOS: consumi farmaceutici in Italia (pubblico + privato).

	2001 Pubblico+Privato			2002 Pubblico+Privato					
	Pezzi	Spesa	DDD/1000 ab die	Pezzi	Δ 02/01	Spesa	Δ 02/01	DDD/1000 ab die	Δ 02/01
ESTROGENI ¹	3.599.562	43.646.310	4,41	3.167.458	-12%	42.445.446	-3%	3,96	-10%
HRT IN ASSOCIAZIONE ²	1.610.525	25.036.915	2,14	1.846.430	15%	28.242.647	13%	2,46	15%
Totale	5.210.087	68.683.225	6,55	5.013.888	-4%	70.688.092	3%	6,42	-2%

¹ Armonil 50,100; Dermestril 50,100; Epiestrol 50, 100; Estraderm TTS; Estraderm MX; Estradiolo Angelici; Estroclim; Estroclim MX; Femseven; Menorest; Premarin; System; Livial cpr.

² Activelle, Femoston 1/5, 2/10, L1/10; Kliogest cpr; Nuvelle; Premelle C; Premelle S; Premelle Sequenziale; Prempak; Totelle; Trisequens; Estalis Sequi; Estracomb TTS. Fonte: elaborazione OsMed.

alla luce delle nuove conoscenze e di cambiamenti nei fattori di rischio della paziente.

Prevenzione dell'osteoporosi

La TOS non deve essere considerata la terapia di prima scelta per la prevenzione a lungo termine dell'osteoporosi nelle donne che hanno più di 50 anni e sono ad alto rischio di fratture. La TOS rimane un'opzione per le donne intolleranti ad altre terapie di prevenzione dell'osteoporosi, o per coloro per cui le altre terapie sono controindicate o quando non si riscontra nessuna risposta alle altre terapie. In tali casi il rapporto individuale beneficio/rischio deve essere valutato attentamente.

Questa nuova comunicazione non richiede alcun cambiamento urgente, tuttavia bisogna riconsiderare il trattamento delle donne, che al presente prendono la TOS come profilassi a lungo termine, in occasione della prossima visita.

Donne entrate in menopausa prematuramente

La TOS può essere impiegata nelle donne giovani entrate in menopausa prematuramente (in seguito a insufficienza ovarica, interventi

chirurgici o altre cause) per il trattamento dei sintomi della menopausa e per la prevenzione dell'osteoporosi fino all'età di 50 anni. Dopo questa età, la terapia per la prevenzione dell'osteoporosi deve essere riconsiderata mantenendo la TOS come trattamento di seconda scelta.

Altre fonti d'informazione

Ulteriori informazioni dettagliate sulla TOS sono disponibili sul sito Internet del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/index.jsp>).

Per informazioni telefoniche, si prega di rivolgersi al numero verde del servizio Farmaci Line del Ministero della Salute: 800571661.

Altre informazioni sono disponibili sul sito Internet dell'EMA: www.emea.eu.int e su quello degli Heads of Agencies (Responsabili delle Agenzie europee per l'Autorizzazione alla Immissione in Commercio dei farmaci)

<http://heads.medagencies.org/>

Dr Nello Martini
Direttore Generale
Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici

Bibliografia

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33; www.jama.com
2. Beral V, Million Women Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27; www.thelancet.com

Il Ministero della Salute coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

a proposito di...

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)

Il recente studio denominato "Million Women Study", pubblicato sulla rivista The Lancet, ha dimostrato che l'assunzione combinata di estrogeni e progestinici dopo la menopausa aumenta in modo considerevole il rischio di cancro al seno.

Si tratta di una sperimentazione, durata 5 anni, che ha coinvolto un campione di 1.084.110 donne inglesi, di età compresa tra i 50 e i 64 anni.

Lo studio ha approfondito quanto già numerose pubblicazioni avevano evidenziato riguardo i rischi e i benefici della terapia ormonale sostitutiva (TOS). In particolare, ha valutato il rischio di cancro al seno per diversi tipi di terapia ormonale sostitutiva intrapresa (estrogeno-progestinica, solo estrogenica, con tibolone).

Nel complesso emerge che le donne che si sottopongono per un lungo periodo alla TOS hanno un maggior rischio di sviluppare il cancro al seno; tale effetto risulta maggiore nel caso di TOS con combinazioni estrogeno-progestiniche.

Tuttavia viene anche confermato che, dopo 5 anni dall'interruzione della terapia, il rischio di cancro ritorna agli stessi livelli delle donne che non hanno mai praticato la TOS.

Analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci. Italia – 2002

Ufficio di Farmacovigilanza - Ministero della Salute; Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza, e Promozione della Salute – Istituto Superiore di Sanità

► INTRODUZIONE

La Farmacovigilanza (FV) nazionale, ed in particolare l'attività connessa alla segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse (ADR dall'inglese *Adverse drug reaction*), è stata caratterizzata nel 2002 dallo sviluppo evolutivo e sincronizzato delle iniziative intraprese alla fine del 2001, che hanno segnato l'inizio del cambiamento dell'attenzione e della sensibilità nei confronti della materia da parte degli operatori sanitari e del pubblico in generale.

In particolare sono stati sviluppati contestualmente tre aspetti: culturale, normativo e operativo procedurale.

Aspetto culturale

Lo sviluppo della FV, quale attività ad alto contenuto tecnico-scientifico, non può prescindere da una adeguata formazione culturale degli operatori sanitari. Anche l'esperienza del caso Lipobay ha messo in luce una scarsa conoscenza del valore della segnalazione spontanea spesso considerata quale semplice obbligo burocratico sia da parte dei segnalatori sia da parte degli stessi operatori sanitari riceventi le segnalazioni.

Ampio spazio è stato, quindi, riservato nel corso dell'anno alle iniziative di formazione correlata alla segnalazione spontanea ed alla sua gestione: in particolare il Ministero della Salute ha organizzato due workshop (a marzo ed a novembre) destinati ai responsabili di FV delle strutture sanitarie e delle regioni, ai quali hanno aderito 335 partecipanti. Un altro incontro si è svolto con i responsabili di FV delle aziende farmaceutiche. Inoltre, diverse iniziative di formazione sono state attivate a livello regionale o di singola struttura sanitaria.

Uno dei limiti della segnalazione spontanea è il fenomeno dell'*under reporting* che può portare ad un ritardo nell'individuazione dei segnali; pertanto occorre sempre stimolare la segnalazione

fino a quando non sarà considerata attività rientrante nella pratica quotidiana degli operatori sanitari ed in particolare dei medici. A tal fine, esperienze nazionali ed internazionali, suggeriscono di curare l'informazione di ritorno ai segnalatori quale mezzo indiretto di sensibilizzazione ed incentivazione a segnalare le ADR. Sono quindi stati sensibilizzati i responsabili di FV delle strutture sanitarie sull'importanza del feed-back diretto al segnalatore, ed inoltre particolare attenzione è stata rivolta dal Ministero della Salute alla comunicazione agli operatori tramite la diffusione di note informative e *Dear Doctor Letter* (DDL) a medici e farmacisti, attraverso il sito del Ministero ed il Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF). Sempre nell'ottica di divulgazione delle informazioni, il Ministero ha predisposto nel 2003 la newsletter "Farmacovigilanza News", che focalizza l'attenzione su temi di attualità in FV. Tale newsletter è indirizzata bimestralmente ai responsabili di FV delle strutture sanitarie e delle regioni affinché ne diffondano i contenuti agli operatori sanitari a loro afferenti.

Anche questo rapporto relativo all'analisi delle segnalazioni spontanee del 2002, destinato a tutti i medici tramite il BIF, vuole essere una forma di "informazione di ritorno" verso coloro che con le proprie segnalazioni hanno consentito questa elaborazione. Più in generale, questo rapporto vuole consentire una condivisione dei dati, relativi alle reazioni avverse segnalate tra tutti gli operatori coinvolti nella gestione dei farmaci.

Aspetti normativi

Lo sviluppo culturale non può comunque realizzarsi in pieno e dare risultati in campo operativo se rimane ancorato a norme superate, che fondano il carattere di obbligatorietà sulla sanzione amministrativa o penale piuttosto che sulla valenza culturale e scientifica delle segnalazioni di ADR, senza tenere conto, inoltre, sia del-