

**PARERE *PRO VERITATE* IN ORDINE ALLA CONSULENZA DELLA PROF. ADRIANA
CECI SUGLI EFFETTI E LA PERICOLOSITÀ DEL MANCATO O RITARDATO
ADEMPIMENTO DA PARTE DELL'AIFA DELLE RICHIESTE DI VARIAZIONE DI
TIPO I O DI TIPO II PRESENTATE DA AZIENDE FARMACEUTICHE E RELATIVE A
MEDICINALI PER USO UMANO COMMERCIALIZZATI IN ITALIA**

Prof. Nicola MONTANARO
Professore Ordinario di Farmacologia
Università di Bologna

Dott. Giovanni TOGNONI
Direttore del Consorzio Mario Negri Sud
Santa Maria Imbaro (Chieti)

Prof. Albano DEL FAVERO
Professore Ordinario di Medicina Interna
Università di Perugia

Prof. Luigi PAGLIARO
Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Palermo

Prof. Fabrizio DE PONTI
Professore Ordinario di Farmacologia
Università di Bologna

Prof. Alessandro TAGLIAMONTE
Professore Ordinario di Farmacologia
Università di Siena

Dott. Ovidio BRIGNOLI
Medico di Medicina Generale
Brescia

Prof. Achille CAPUTI
Professore Ordinario di Farmacologia
Università di Messina

Dott. Marco BOBBIO
Direttore SC Cardiologia AO Santa Croce e Carle
Cuneo

INDICE

<i>Introduzione</i>	<i>3</i>
<i>Schede Farmaci</i>	
1. ETINILESTRADIOLO AMSA	7
2. FASTUM GEL	8
3. COVERSYL.....	10
4. DANATROL	11
5. ROCEFIN	18
6. CLOROCHINA BAYER.....	20
7. VEPESID	23
8. BB-K8.....	26
9. BEZALIP	29
10. BI-EUGLUCON M	31
11. CITOVIRAX	33
12. KYTRIL	34
13. SOLUMEDROL	35
14. VALPRESSION	36
15. PREPIDIL GEL	37
16. IOPAMIRO	40
17. KAYEXELATE.....	43
18. ANEXATE	46
19. DILATREND.....	47
20. INIBACE.....	48
21. ACCUPRIN	52
22. CIPROXIN.....	53
<i>Sottoscrizione</i>	<i>62</i>

Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell'AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia

Introduzione

I seguenti studiosi, esperti in farmacologia, farmacologia clinica, in medicina interna e in medicina generale:

- Prof. Nicola Montanaro – Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Bologna
- Dott. Gianni Tognoni – Direttore del Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti)
- Prof. Albano Del Favero, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università di Perugia
- Prof. Luigi Pagliaro, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università di Palermo
- Prof. Fabrizio De Ponti – Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Bologna
- Prof. Alessandro Tagliamonte – Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Siena
- Dott. Ovidio Brignoli - Medico di Medicina Generale, Brescia
- Prof. Achille Caputi – Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Messina
- Dott. Marco Bobbio - Direttore SC Cardiologia AO Santa Croce e Carle, Cuneo

consulenti richiesti di esprimere il parere *pro veritate* sopra menzionato hanno preso in esame il testo della consulenza prodotta dalla Prof. Adriana Ceci, consulente per il Procuratore di Torino dott. Raffaele Guariniello, per valutare la fondatezza delle argomentazioni e delle conclusioni in essa contenute, relative al mandato “*di valutare gli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell'AIFA delle richieste di Variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende Farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia*”.

Preliminarmente i sottoscritti consulenti rilevano i seguenti aspetti di carattere generale.

In primo luogo, ritengono che i 22 casi citati, per le implicazioni regolatorie, farmacologiche, tossicologiche, cliniche e in molti casi di natura specialistica, avrebbero richiesto per la multidisciplinarietà e la complessità della materia un collegio peritale (nominato consultando una Società Scientifica, o un organismo internazionale indicato dalle Agenzie Regolatorie Europee) e non l'attribuzione ad un singolo consulente.

In secondo luogo, i consulenti hanno considerato la congruenza del mandato ricevuto dal consulente Prof.ssa Adriana Ceci con le conclusioni cui Ella giunge nella consulenza stessa. Infatti, il mandato ricevuto era *“di valutare gli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di Variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende Farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”*. La Prof.ssa Adriana Ceci, invece, giunge ad argomentazioni e valutazioni sull’organizzazione complessiva dell’AIFA e della Direzione Generale, andando oltre il mandato ricevuto e rivelando un’animosità che non sembra compatibile con l’imparzialità propria del consulente d’ufficio e compromette gravemente la validità dell’impianto complessivo della relazione stessa. In ogni caso e al di là di qualsiasi altra considerazione, l’espressione di una valutazione sulla pertinenza degli assetti organizzativi e sulle procedure interne dell’AIFA richiedono una competenza specifica ed esulano dalla professionalità della consulente.

In terzo luogo, proprio in relazione alla validità scientifica della consulenza e alle conclusioni generali a cui giunge la Prof.ssa Adriana Ceci, i consulenti incaricati di esprimere un *parere pro veritate* rilevano l’inconsistenza degli addebiti formulati, in quanto le conclusioni del testo della consulenza della prof.ssa Adriana Ceci spesso non corrispondono al contenuto della tabella presentata a documentazione della consulenza né sono coerenti con quanto noto dalla letteratura scientifica internazionale. Inoltre, preme sottolineare che la Prof.ssa Adriana Ceci considera il campione da lei esaminato come valido e significativo dell’intero operato dell’Agenzia in quanto pari al 64% dell’intero gruppo di farmaci oggetto dell’indagine (cioè 22 su 34 prodotti, segnalati da 11 Aziende Farmaceutiche come soggetti a ritardi). Rispetto alle molte migliaia di procedure di variazioni di tipo I e tipo II ricevute dall’AIFA, considerare come campione valido e significativo un gruppo di 22 su 34 farmaci (peraltro, come vedremo, non pericolosi) è indice di mancata conoscenza delle regole del campionamento statistico, tanto più grave in quanto su tali fallaci presupposti si è inteso colpire un intero organismo contestandone l’efficienza complessiva, muovendo un attacco alla Direzione Generale e, soprattutto, cosa di gravità estrema, avanzando ipotesi non scientificamente fondate che hanno portato a sostenere “il persistere di una condizione di grave pericolosità per la salute pubblica” che ha profondamente turbato il mondo sanitario e i cittadini con un ingiustificato allarme.

Nella consulenza della Prof.ssa Adriana Ceci, è stato stilato un giudizio di pericolosità che rappresenta la base delle conclusioni della consulenza stessa. Vedremo nel corpo della presente relazione, costituita da 22 schede relative ai 22 prodotti esaminati, l’infondatezza dei giudizi di pericolosità formulati. Nell’esame del testo redatto dalla Prof.ssa Ceci, i consulenti incaricati del *parere pro veritate* si sono avvalsi della letteratura scientifica pubblicata sui farmaci in questione,

individuata dalla banca dati *Medline*, nonché delle monografie aggiornate su tali farmaci presenti nella banca dati *Micromedex*. Per ciascun farmaco, è stato considerato in primo luogo se i testi delle schede tecniche prima e dopo la variazione presentassero differenze sostanziali e in secondo luogo se, in caso di differenza, il ritardo nell'approvazione del nuovo testo potesse comportare conseguenze sulla salute pubblica. Inoltre, sono state considerate le segnalazioni di reazioni avverse pervenute al sistema nazionale di farmacovigilanza sugli stessi farmaci nel periodo 2003-2008. Le schede allegate documentano dettagliatamente l'analisi compiuta.

Nel merito, si può affermare che in nessun caso un eventuale ritardo nell'approvazione di variazioni della schede tecniche può aver avuto conseguenze di qualche rilievo sulla salute pubblica, concordemente con le valutazioni rese pubbliche in prima istanza dalla Commissione Ministeriale nominata dal Ministro della Salute. I consulenti hanno potuto constatare che le valutazioni compiute dalla Prof.ssa Adriana Ceci rilevano una mancata padronanza dei principi alla base della valutazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci. Ella sembra ritenere che la menzione degli effetti indesiderati dei farmaci in una data forma piuttosto che in un'altra, formalmente diversa ma identica nel significato, possa scongiurarne l'eventuale presentazione, rivelando spesso: a) mancanza di informazioni su come vengono rilevate e valutate le azioni favorevoli e sfavorevoli dei farmaci; b) ignoranza delle indicazioni registrate e dei regimi di dispensazione dei medicinali, che a volte vengono stabiliti proprio tenendo in considerazione un possibile uso inappropriato del medicinale stesso. Inoltre, il consulente d'ufficio, contrariamente a quanto avrebbe dovuto fare per quanto espone alle pagine 14-19 sulle tipologie di variazioni e sulle *urgent safety restrictions*, omette di esplicitare che nessuna delle variazioni di tipo II oggetto della consulenza rientrava nei criteri per le *urgent safety restrictions* che per definizione sono quelle che vanno implementate urgentemente per evitare un pericolo per la salute pubblica.

Per documentare quanto affermato nel paragrafo precedente, basti portare un paio di esempi, rinviando alle singole schede la valutazione specifica di merito.

1) Sottolineare con enfasi che un farmaco antitumorale come l'etoposide provoca *mielodepressione fatale* (versione della variazione di tipo II) piuttosto che *depressione midollare come fattore tossicologico più significativo che ne limita l'impiego* (versione precedente) significa ignorare che si tratta dello stesso effetto, noto, scontato, comune e intrinseco all'azione dei farmaci antitumorali, i quali provocano una depressione del midollo osseo, che, se non controllata dal medico, può notoriamente risultare fatale. Inoltre, trattandosi di un farmaco che viene utilizzato in terapie oncologiche, di impiego specialistico, è da escludersi che la diversa formulazione delle due versioni comporti una diversa percezione del rischio.

2) Sottolineare che il danazolo (Danatrol) possa causare tumori epatici maligni (carcinoma epatocellulare, HCC) significa ignorare le modalità con cui vengono valutati ed inseriti nella sezione “Effetti indesiderati” gli eventi avversi osservati in corso di terapie farmacologiche. Esaminando appunto la letteratura per reperire informazioni su Danatrol (danazolo) e tumore epatico maligno si ritrovano solo 4 casi di epatocarcinoma dopo trattamento prolungato, di cui il più recente è del 2003. Alla luce della metodologia attuale sulle reazioni avverse a farmaci, sono state avanzate riserve sul nesso di causalità tra danazolo ed epatocarcinoma. Nel trattato di Kaplowitz (*Kaplowitz N, DeLeve LD. Drug-induced Liver Disease, Dekker Publ. 2003, p.690*) l’evidenza è definita “*suggestiva ma non conclusiva*”. Di fatto, l’evenienza di epatocarcinoma correlato al danazolo non è citata in nessuna delle oltre 20 rassegne di reazioni avverse epatiche a farmaci pubblicate negli ultimi 5 anni. L’aggiunta dei tumori epatici nel foglietto illustrativo è pertanto più uno scrupolo di completezza (che va incontro ad esigenze della casa farmaceutica) che la segnalazione di un reale pericolo.

Sulla base dell’insieme delle considerazioni generali e delle schede analitiche presentate, i consulenti incaricati del parere *pro veritate* concludono che la consulenza della Prof.ssa Adriana Ceci non documenta in alcun modo scientificamente fondato che eventuali ritardi nell’aggiornamento di variazioni delle schede tecniche, spesso solo di riformulazione stilistica, abbiano costituito un pericolo per la salute pubblica.

SCHEDA NUMERO: 1

SPECIALITÀ MEDICINALE: Etinilestradiolo AMSA

PRINCIPIO ATTIVO: Etinilestradiolo

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta non ripetibile

RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:

La mancata Variazione dei documenti essenziali del prodotto in oggetto espone le donne ad un utilizzo improprio che può aumentare il rischio di eventi gravi o anche mortali inclusi tromboembolia, infarto, sanguinamenti endometriali, tumori dell'utero, mammella ed ovaio.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.3 Controindicazioni Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato; tumori maligni estrogeno-dipendenti (esempio carcinoma endometriale) sospetti o accertati; sanguinamento genitale non diagnosticato; iperplasia endometriale non trattata; tromboembolismo in atto o pregresso (esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare); malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (esempio ictus, angina pectoris, infarto miocardico).	4.3 Controindicazioni Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato; tumori maligni estrogeno-dipendenti (esempio carcinoma endometriale) sospetti o accertati; sanguinamento genitale non diagnosticato; iperplasia endometriale non trattata; tromboembolismo in atto o pregresso (esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare); malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (esempio ictus, angina pectoris, infarto miocardico). 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 4.8 Effetti indesiderati Sono state introdotte ulteriori informazioni sui risultati dello studio One Million Women Health Study , ma in relazione al rischio evidenziato la variazione non comporta modifiche sostanziali del profilo di sicurezza del medicinale.
--	--

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

OSSERVAZIONI DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione nel paragrafo 4.3 Controindicazioni, che rappresenta quello più rilevante ai fini dell'uso sicuro del farmaco. Il nuovo stampato non presenta modifiche sostanziali, bensì solo una menzione aggiuntiva di uno studio clinico nei paragrafi 4.4 e 4.8.

ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:

Il consulente interpreta erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo la riformulazione dei rischi della terapia ormonale sostitutiva (TOS) che erano già presenti e specificati negli stampati precedenti.
Pertanto, lo stesso consulente, nella perizia prodotta alla Procura in data 29 ottobre 2007 riferiva, come sopra riportato, "rischio di eventi gravi o anche mortali inclusi tromboembolia, infarto, sanguinamenti endometriali, tumori dell'utero, mammella ed ovaio", mentre nella integrazione di consulenza prodotta in data 14 giugno 2008 ritratta completamente il parere espresso e dichiara testualmente "che i foglietti illustrativi risultano aggiornati tempestivamente e che in relazione a tale farmaco non si è creato rischio per la salute".

SCHEDA NUMERO: 2

SPECIALITÀ MEDICINALE: Fastum Gel

PRINCIPIO ATTIVO: Ketoprofene

REGIME DI DISPENSAZIONE: OTC – libera vendita

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Rischio di:

1. fotosensibilizzazione;
2. danni fetali se usato in gravidanza.

Poiché trattasi di un farmaco da banco non si può escludere un uso improprio o incauto. Perciò un Foglio Illustrativo adeguato è particolarmente importante.

2.1 Rischio di fotosensibilizzazione

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.8 Effetti indesiderati reazione di fotosensibilizzazione	4.8 Effetti indesiderati reazione di fotosensibilizzazione
---	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

2 (le segnalazioni riguardano reazioni avverse attese in quanto già riportate negli stampati).

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITÀ SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come rischio aggiuntivo la reazione di fotosensibilizzazione che era già indicata negli stampati precedenti. Infatti, non rileva che non è stata apportata alcuna variazione. Dalla presa visione del testo integrale della consulenza della Prof.ssa Ceci emerge una contraddizione tra i contenuti delle variazioni contestate, nelle quali non si fa menzione del rischio di fotosensibilizzazione o delle precauzioni da adottare per ridurlo, e le conclusioni della consulenza della Prof.ssa Ceci stessa, dove si cita esplicitamente un rischio di fotosensibilizzazione per la popolazione generale causato dal ritardo nella variazione.

2.2 Rischio di danni fetali se usato in gravidanza**STAMPATI****PRIMA DELLA VARIAZIONE****DOPO LA VARIAZIONE**

4.6 Gravidanza e allattamento nelle donne in stato di gravidanza e in allattamento il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.	4.6 Gravidanza e allattamento Negli studi con animali non sono stati evidenziati effetti embriopatici mentre non esiste evidenza epidemiologica della sicurezza di ketoprofene nella gravidanza umana. Durante l'ultimo trimestre di gravidanza, l'impiego di FANS può causare tossicità polmonare e cardiaca nel feto. Perciò si raccomanda di evitare l'uso di Ketoprofene durante la gravidanza. I FANS possono anche ritardare il parto. Dopo somministrazione sistemica, sono state rilevate tracce di ketoprofene nel latte materno.
---	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. L'utilizzo della forma topica secondo la posologia approvata non comporta un significativo assorbimento sistemico del principio attivo, condizione necessaria per eventuali effetti embriotossici. Pertanto l'impiego della forma topica non è per nulla equiparabile alla somministrazione sistemica. (Osterwalder A, Reiner V, Reiner G, Lualdi P. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(11):822-7. Monografia Ketoprofene - MICROMEDEX).

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non tiene conto del fatto che le variazioni avevano lo scopo di fornire ulteriori dettagli informativi, le quali non modificano le indicazioni d'uso, né le controindicazioni.
Il consulente, inoltre, attribuisce ad una formulazione per via topica in gel un effetto sistemico che invece è proprio delle forme orali o parenterali. La mancata distinzione tra effetto topico locale ed effetto sistemico ai fini del rischio sul feto è priva di una qualsiasi base scientifica e dei principi di farmacologia di base.
Infine, il consulente per documentare il rischio embriotossico cita un lavoro in cui il ketoprofene è stato somministrato per via endouterina allo scopo di ritardare il parto prematuro (Llanas B, *Adverse effects of ketoprofen after intrauterine exposure: Values of plasma determination*. *Arch Pediatr* 1996 Mar;3(3):248-53). Le concentrazioni che raggiungono la placenta con tale via di somministrazione sono ben superiori e assolutamente non paragonabili a quelle raggiungibili con l'utilizzo topico del gel.

SCHEDA NUMERO: 3

SPECIALITÀ MEDICINALE: Coversyl

PRINCIPIO ATTIVO: Perindopril

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:** Il mancato adeguamento può determinare aumento di eventi avversi negativi quali crisi ipotensive dovute alla instabilità posologica conseguente alle inadeguate condizioni di conservazione.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Nessuna temperatura di conservazione.	6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare a temperatura non superiore a 30°C.
---	--

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:** NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio di crisi ipotensive per conservazione a temperature superiori a 30°C è non verosimile, in quanto (1) l'eventuale parziale inattivazione del principio attivo comporterebbe una riduzione e non un aumento dell'effetto ipotensivo; (2) se dopo parziale inattivazione del principio attivo il soggetto fosse portato ad aumentare la dose giornaliera per ottenere lo stesso effetto, dovrebbe assumere almeno il 50% di farmaco in più (mezza compressa) rispetto al dosaggio prescritto. Ciò si potrebbe verificare solo in caso di una inattivazione molto elevata (50% del principio attivo) dovuta ad una conservazione del farmaco per più di 2 anni (shelf-life) a più di 30 °C.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:** Si segnala che le informazioni relative alla degradazione del farmaco a temperature elevate derivano da dati ottenuti a condizioni climatiche sfavorevoli e che le condizioni che si verificano in Italia non sono in genere paragonabili a quelle sopra citate; pertanto il rischio di degradazione del farmaco non è realistico nel nostro Paese. Inoltre, occorre tenere presente che: (1) la confezione da 4 mg a cui si riferisce la variazione non è più in commercio ed è stata sostituita dall'ottobre 2007 da altre (da 5 e da 10 mg) a base di un sale differente di perindopril, più stabile alle succitate condizioni climatiche. Tale nuovo sale è stato commercializzato dalla stessa Ditta dopo la richiesta di variazione contestata. (2) Il composto precedente era in scadenza di brevetto ed è frequente che le Ditte siano stimolate da tale prospettiva a presentare innovazioni tecniche quali nuovi sali, singoli enantiomeri o metaboliti.

SCHEDA NUMERO: 4

SPECIALITÀ MEDICINALE: Danatrol

PRINCIPIO ATTIVO: Danazolo

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta non ripetibile

RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:

Possibilità di insorgenza di:

1. tumori androgeno dipendenti;
2. tumori epatici;
3. trombosi;
4. diminuzione dell'efficacia di antiipertensivi;
5. effetto androgeno nei lattanti (se usato durante l'allattamento).

6. Permane una indicazione dichiaratamente inefficace per la pubertà precoce laddove esistono migliori alternative terapeutiche.

7. Inoltre non risulta scoraggiato all'uso del farmaco anche in caso di assunzione come doping.

4.1 Rischio di tumori androgeno dipendenti

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
In diverse sezioni della scheda tecnica si cita l'attività androgenica e le relative conseguenze sfavorevoli.	4.3 <i>Controindicazioni</i> Tumori androgeno dipendenti

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. La controindicazione era già implicitamente contenuta negli stampati precedenti, in cui veniva specificato l'effetto androgenico del danazolo.

ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:

Il consulente indica erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo la esplicitazione, nelle controindicazioni, delle patologie androgeno-dipendenti. L'effetto androgenico e le sue conseguenze erano già ben esplicitati e presenti negli stampati precedenti. Pertanto, nessun medico, in base al comune bagaglio culturale, utilizzerebbe una sostanza ad azione androgenica in un paziente con un tumore androgeno-dipendente.

4.2 Rischio di tumori epatici

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Ci sono sporadiche segnalazioni di insorgenza di fenomeni di epatotossicità (ittero colostatico, peliosi epatica, adenomi epatici) in corso di trattamento con steroidi alchilati in posizione 17. Il medico dovrebbe valutare la possibilità che possano insorgere tali effetti durante il trattamento con Danatrol, pertanto in special modo nei pazienti che presentano segni di disfunzione epatica andranno effettuati periodici controlli della funzionalità epatica.	4.8 Effetti indesiderati Molto rari: tumore epatico maligno e peliosi epatica osservati in seguito al trattamento a lungo termine.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
 RICHIESTI DEL PARERE PRO
 VERITATE SUL RISCHIO
 CONTESTATO NELLA CONSULENZA
 DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio di epatotossicità era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo conferma quanto noto e rende esplicito il tumore epatico (che rappresenta una possibile evoluzione naturale dell'epatotossicità) nel paragrafo 4.8 Effetti indesiderati come effetto molto raro.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
 PROCEDIMENTO LOGICO-
 SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
 CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo l'evoluzione clinica, rara e non quantificabile, di una condizione patologica grave già indicata e specificata negli stampati precedenti.
 Si specifica inoltre che in letteratura sono presenti solo 4 casi di HCC (carcinoma epatocellulare) dopo trattamento prolungato, di cui il più recente è del 2003. Alla luce della metodologia attuale sulle reazioni avverse a farmaci, sono state avanzate riserve sul collegamento di causalità tra Danazol e HCC; nel trattato di Kaplowitz (Kaplowitz N, DeLeve LD. Drug-induced Liver Disease. Dekker Publ., 2003, p.690) l'evidenza è definita "suggestiva ma non conclusiva". Di fatto, l'evenienza di HCC correlato al Danazol non è citata in nessuna delle oltre 20 review di reazioni avverse epatiche a farmaci pubblicate negli ultimi 5 anni. L'aggiunta dei tumori epatici nella scheda tecnica è pertanto più uno scrupolo di completezza che la segnalazione di un reale pericolo.

4.3 Rischio di trombosi

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.8 Effetti indesiderati In pazienti con anamnesi positiva per pregressi fenomeni trombotici è consigliabile evitare alti dosaggi e trattamenti prolungati. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Molto raramente è stata descritta la comparsa di ... fatti trombotici, come trombosi del seno sagittale ed accidenti cerebrovascolari, ...	4.3 Controindicazioni Trombosi o forme tromboemboliche in fase attiva o anamnesi positiva per pregressi fenomeni di tale tipo.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo conferma quanto noto e rende esplicita la controindicazione in soggetti con precedenti manifestazioni di trombosi.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio non tiene in considerazione che il Danatrol è un farmaco con indicazioni terapeutiche che richiedono uno stretto controllo del medico specialista. Il medico stesso, in base alle informazioni presenti nei paragrafi 4.4 e 4.8, era già ben consapevole delle problematiche per il paziente e della loro gestione.

4.4 Rischio di diminuzione dell'efficacia di antiipertensivi

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Poiché Danatrol può provocare ritenzione idrica in misura variabile, i pazienti affetti da disfunzioni cardiache o renali, epilessia, emicrania, devono essere seguiti con particolare attenzione durante tutto il periodo di trattamento con il farmaco.	4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni Antipertensivi: Danazol può diminuire l'efficacia degli antiipertensivi.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali. La ritenzione idrica già menzionata, infatti, comporta un possibile aumento della pressione arteriosa e un peggiore controllo di un'eventuale ipertensione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non tiene in considerazione che il Danatrol è un farmaco con indicazioni terapeutiche che richiedono uno stretto controllo del medico. Quest'ultimo, in base alle informazioni presenti nei paragrafi 4.4 e 4.8 era già ben consapevole delle problematiche per il paziente e della loro gestione.

4.5 Rischio di effetto androgeno nei lattanti

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.3 Controindicazioni e 4.6 Gravidanza e allattamento Non potendosi escludere con sicurezza un'influenza sul feto e sul lattante e, sebbene non si sia osservata alcuna azione sul decorso e sull'esito della gravidanza, Danatrol non deve essere somministrato in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.	4.3 Controindicazioni: allattamento (vedere 4.6 "gravidanza e allattamento) 4.6 Gravidanza e allattamento Allattamento: in teoria Danazol ha un potenziale effetto androgeno nei bambini allattati e quindi la terapia con Danazol o l'allattamento al seno devono essere interrotti.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio interpreta erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo la riformulazione unicamente fraseologica della sezione relativa a gravidanza e allattamento.

4.6 Rischio di inefficacia per la pubertà precoce

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.1 <i>Indicazioni terapeutiche:</i> danatrol è indicato nel trattamento della pubertà precoce idiopatica	indicazione eliminata

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

La pubertà precoce, infatti, rappresenta una patologia gestita unicamente da medici specialisti endocrinologi e pediatri, che ben conoscono le linee guida terapeutiche, i livelli di scelta dei singoli farmaci per questo problema clinico ed un eventuale ritardo nella eliminazione di una indicazione obsoleta non costituisce una minaccia immediata alla salute pubblica.

4.7 Rischio di assunzione come doping

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
	<i>4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego</i> <i>Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.</i>

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non considera che, poiché il farmaco è presente da tempo nell'apposito elenco del Ministero della Salute, sulla confezione delle specialità medicinali è riportato il relativo simbolo che segnala che il danazolo rientra nell'elenco della sostanze dopanti.

Il consulente, inoltre, nel lamentare la mancanza di informazioni sulle conseguenze dell'uso del farmaco come sostanza dopante dimentica che una scheda tecnica non deve necessariamente elencare i rischi da uso improprio, illegale e secondo dosaggi diversi da quelli approvati. Se ciò si facesse, l'informazione contenuta nella scheda tecnica potrebbe risultare fuorviante per il medico prescrittore e per il paziente, se non addirittura incentivante di usi non approvati.

SCHEDA NUMERO: 5

SPECIALITÀ MEDICINALE: Rocefin

PRINCIPIO ATTIVO: Ceftriaxone disodico

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA CONTESTATO NELLA CONSULENZA DELLA PROF.SSA CECI:	Se usato in concomitanza con medicinali contenenti calcio, possibilità di gravi e persino letali reazioni in neonati e prematuri per la precipitazione di sali di calcio. Litiasi renale e biliare, in particolare in età infantile.
--	--

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
Al pari di altra cefalosporine, è stato dimostrato che il ceftriaxone può parzialmente interferire con i siti di legame della bilirubina con l'albumina plasmatica. Si consiglia, quindi, cautela nel trattamento con rocefin di neonati iperbilirubinemici, specie se prematuri.	4.3 Controindicazioni: I neonati iperbilirubinemici e i prematuri non devono essere trattati con ceftriaxone. Studi in vitro hanno dimostrato che ceftriaxone può spostare la bilirubina dai suoi siti di legame all'albumina plasmatica ed è possibile che in questi pazienti si sviluppi un'encefalopatia da bilirubina. Trattamento con calcio, a causa del rischio di formazione di precipitazione di sali di calcio-ceftriaxone nei nati a termine. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego "Nome Medicinale" non deve essere miscelato o somministrato in contemporanea con soluzioni o prodotti contenenti calcio, anche se infusi separatamente. Soluzioni o prodotti contenenti calcio non devono essere somministrati nelle 48 ore successive all'ultima somministrazione di "Nome Medicinale". In neonati e prematuri sono stati descritti casi di reazione letale a precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni. In alcuni casi la somministrazione di "Nome Medicinale" e quella delle soluzioni contenenti calcio differivano per via e tempo di infusione.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI RICHIESTI DEL PARERE PRO VERITATE SUL RISCHIO CONTESTATO NELLA CONSULENZA DELLA PROF.SSA CECI:	NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Un ritardo nella pubblicazione della variazione non risulta associata a segnalazioni di eventi gravi e si ritiene trattarsi di un'avvertenza dettata da considerazioni prudenziali di tipo generale. Il farmaco è in commercio da più di 20 anni, indicato anche nei neonati, e con un utilizzo elevatissimo, senza che a ciò corrispondano concrete segnalazioni di danni neonatali nella letteratura scientifica
---	--

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischio nuovo e aggiuntivo quello relativo alla miscelazione di ceftriaxone con sali di calcio per la formazione del precipitato. Il consulente non precisa che ogni antibiotico deve essere diluito con il solvente proprio, contenuto nella confezione, e quindi non devono essere impiegati solventi diversi in quanto non solo i sali di calcio ma anche molte altre soluzioni possono interferire sulla solubilità, stabilità, ed eventualmente formazione di precipitati.

Peraltro, lo stesso consulente, nella perizia prodotta alla Procura in data 29 ottobre 2007 riferiva, come sopra riportato, “Se usato in concomitanza con medicinali contenenti calcio, possibilità di gravi e persino letali reazioni in neonati e prematuri per la precipitazione di sali di calcio. Litiasi renale e biliare, in particolare in età infantile”, mentre nella integrazione di consulenza prodotta in data 14 giugno 2008 precisa che una proposta di modifica degli stampati e di Dear Doctor Letter veniva inviata dall'Azienda all'AIFA in data 21/12/2006 e formalizzata in data 11/04/2007; sempre nell'integrazione del 14 giugno 2008 il consulente dichiara che la pratica veniva evasa l'11/05/2007.

SCHEDA NUMERO: 6

SPECIALITÀ MEDICINALE: Clorochina Bayer

PRINCIPIO ATTIVO: Clorochina bifosfato

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA CONTESTATO NELLA CONSULENZA DELLA PROF.SSA CECI:	Possibilità di insorgenza di: 1. necrolisi tossica epidermica; 2. anomalie retiniche; 3. otossicità in bimbi esposti a dosi significative del farmaco.
--	--

6.1 Rischio di necrolisi tossica epidermica

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.8 Effetti indesiderati: rare complicanze della terapia con clorochina sono rappresentate da: eruzioni cutanee (in rarissimi casi severe)..... Molto raramente è stata osservata sindrome da ipersensibilità (i sintomi includono: febbre, eruzione bollose, dolore addominale, diarrea, tosse, eosinofilia e sindrome interstiziale).	4.8 Effetti indesiderati: Frequenza di incidenza: molto rari: Eruzioni cutanee severe, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI RICHIESTI DEL PARERE PRO VERITATE SUL RISCHIO CONTESTATO NELLA CONSULENZA DELLA PROF.SSA CECI:	NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.
---	---

ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL PROCEDIMENTO LOGICO- SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA CONTESTAZIONE:	Il consulente d'ufficio indica erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo l'evoluzione clinica, rara e non quantificabile, di una condizione patologica grave già indicata e specificata negli stampati precedenti, come "eruzioni cutanee (in rarissimi casi severe)". Si precisa, infatti, che la Sindrome di Stevens-Jonson è un'eruzione cutanea bollosa caratterizzata da eritema, lesioni bollose con aree di distacco dermo-epidermico e interessamento delle mucose. Questa può successivamente evolvere verso la necrolisi tossica epidermica (detta anche sindrome di Lyell), caratterizzata da un aumento dell'entità del distacco dermo-epidermico.
---	---

6.2 Rischio di anomalie retiniche nei bambini

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.3 Controindicazioni: nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo. 4.4 Avvertenze e precauzioni per l'uso: Non essendo possibile prevedere l'eventuale insorgenza di reazioni avverse a carico dell'occhio, è indicato un controllo oculistico prima di intraprendere una terapia a lungo termine da ripetersi ad intervalli trimestrali. Al primo segno di retinopatia (perdita della percezione visiva del colore rosso), il trattamento deve essere sospeso. 4.8 Effetti indesiderati: Frequenti disturbi visivi temporanei possono verificarsi soprattutto all'inizio del trattamento; come sfarfallii, percezione di un alone incolore attorno alle sorgenti luminose, annebbiamento della vista ed aumentata sensibilità alla luce abbagliante, alterata percezione dei colori e disturbi dell'accomodazione.....	4.3 Controindicazioni: nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo. 4.4 Avvertenze e precauzioni per l'uso: Non essendo possibile prevedere l'eventuale insorgenza di reazioni avverse a carico dell'occhio, è indicato un controllo oculistico prima di intraprendere una terapia a lungo termine da ripetersi ad intervalli trimestrali. Al primo segno di retinopatia (perdita della percezione visiva del colore rosso), il trattamento deve essere sospeso. 4.8 Effetti indesiderati: Frequenza di incidenza: comuni: disturbi visivi (scotoma scintillante, percezione di un alone incolore intorno alle sorgenti luminose, annebbiamento della vista ed aumentata sensibilità alla luce abbagliante), cecità ai colori (reversibile) opacamento corneale (dovuto al deposito sub-epiteliale del principio attivo). Frequenza di incidenza: non comuni: disturbi visivi (disturbi dell'accomodazione) Frequenza di incidenza: rari: alterazioni della retina (dovute al deposito di clorochina nei granuli di melanina della retina, irreversibile) difetti del campo visivo (teicopsia).

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio interpreta erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo la riformulazione dei rischi di disturbi visivi correlati alla clorochina. Inoltre, considerando le indicazioni d'impiego (prevenzione e trattamento della malaria, infestazioni da ameba, malattie autoimmuni) il suo utilizzo è sotto stretto controllo del medico. Le linee guida WHO che descrivono un autotrattamento (come citato all'interno della consulenza della Prof.ssa Ceci, pag. 141) si riferiscono ai Paesi dove la malaria è endemica ed è di fondamentale importanza trattare farmacologicamente i pazienti, anche trascurando il controllo del medico.

6.3 Rischio di ototossicità nei bambini

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

4.8 *Effetti indesiderati:*
Tinnitus e deficit uditivi.

DOPO LA VARIAZIONE

4.8 *Effetti indesiderati:*
Frequenza di incidenza: rari: deficit uditivi, tinnito.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischio aggiuntivo la reazione di ototossicità (Tinnitus e deficit uditivi) che era già indicata negli stampati precedenti, con l'unica differenza che ne specifica la frequenza (rara).

SCHEDA NUMERO: 7

SPECIALITÀ MEDICINALE: Vepesid

PRINCIPIO ATTIVO: Etoposide

REGIME DI DISPENSAZIONE: Compresse - Ricetta non ripetibile / iniettabile – Osp1 uso ospedaliero (ad esaurimento scorte)

RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:

È stata riportata:

1. mielodepressione con esito fatale se non osservate le indicazioni posologiche;
2. in donne in gravidanza può causare danni al feto (teratogeno in topi e ratti);
3. può dare reazioni anafilattiche, si sono verificate reazioni acute fatali associate al broncospasmo.

7.1 Rischio di mielodepressione con esito fatale

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
La depressione midollare è il fattore tossicologico più significativo associato con impiego di Vepesid e che ne limita l'impiego.

DOPO LA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
A seguito di somministrazione di etoposide è stata riportata mielodepressione fatale.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

1 senza esito fatale (la segnalazione riguarda una reazione avversa attesa in quanto già riportata negli stampati)

OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:

Il consulente d'ufficio considera la mielodepressione non controllata da antiblastici come rischio aggiuntivo e grave; tuttavia tale condizione clinica rappresenta il richiamo scontato di una nozione basilare di tipo oncologico, che non ha necessità di aggiornamenti degli stampati. Inoltre occorre tenere conto che il farmaco viene impiegato dallo specialista oncologo.

7.2 Rischio di danni al feto

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.6 <i>Gravidanza e allattamento</i> Se somministrato a donne in stato di gravidanza Vepesid può causare danno al feto.	4.6 <i>Gravidanza e allattamento</i> Se somministrato a donne in stato di gravidanza Vepesid può causare danno al feto.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI RICHIESTI DEL PARERE PRO VERITATE SUL RISCHIO CONTESTATO NELLA CONSULENZA DELLA PROF.SSA CECI:

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL PROCEDIMENTO LOGICO-SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA CONTESTAZIONE:

Il consulente d'ufficio indica come rischio aggiuntivo il danno fetale che era già indicato in maniera identica negli stampati precedenti.

7.3 Rischio di reazioni anafilattiche comprese reazioni acute fatali associate a broncospasmo

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.8 Effetti indesiderati Sono state osservate reazioni anafilattoidi caratterizzate da: brividi, febbre, tachicardia, broncospasmo, dispnea e/o ipotensione. Sono state riportate reazioni acute fatali associate a broncospasmo.	4.8 Effetti indesiderati Sono state osservate reazioni anafilattoidi caratterizzate da: brividi, febbre, tachicardia, broncospasmo, dispnea e/o ipotensione. Sono state riportate reazioni acute fatali associate a broncospasmo. Nei pazienti trattati con Vepesid capsule reazioni anafilattoidi sono state riportate molto raramente.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischio aggiuntivo le reazioni anafilattoidi che era già indicate negli stampati precedenti, con l'unica differenza che ne viene specificata la frequenza (rara).

SCHEDA NUMERO: 8

SPECIALITÀ MEDICINALE: BB-K8

PRINCIPIO ATTIVO: Amikacina solfato

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile – Nota AIFA 55

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Rischio di:

1. blocco muscolare e paralisi respiratoria in concomitanza di somministrazione di anestetici;
2. rischio di nefrotossicità;
3. rischio di ototossicità grave e irreversibile
4. per trattamenti con dosi elevate e per periodi più lunghi dei consigliati e per neuropatici.

8.1 Rischio di blocco muscolare e paralisi respiratoria in concomitanza di somministrazione di anestetici

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Poiché l'amikacina ad alte dosi ha evidenziato negli animali da esperimento un'attività paralizzante muscolare, si deve tenere presente la possibilità di blocco neuro muscolare e paralisi respiratoria quando è somministrato contemporaneamente ad anestetici o bloccanti neuromuscolari.

DOPO LA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria sono stati riportati a seguito di somministrazione parenterale, instillazione topica (irrigazioni ortopediche o addominali o per il trattamento locale dell'empima) o di somministrazione di aminoglicosidi. ...

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITÀ SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischi aggiuntivi la riformulazione di rischi già presenti negli stampati precedenti.
Inoltre occorre tenere presente che il farmaco in questione viene utilizzato prevalentemente in ambito ospedaliero, e comunque, anche quando utilizzato a domicilio del paziente, sempre dietro prescrizione medica limitata da una nota AIFA (Nota AIFA 55), che limita la sua rimborsabilità da parte del SSN per uso extra-ospedaliero in sole due condizioni patologiche.

8.2 Rischio di nefrotossicità**STAMPATI****PRIMA DELLA VARIAZIONE****DOPO LA VARIAZIONE**

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici
---	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischio aggiuntivo la nefrotossicità che era già indicata negli stampati precedenti.
Si precisa che il rischio di nefrotossicità, non solo del BB-K8, ma di tutti gli aminoglicosidi, fa parte integrante ed elementare delle conoscenze e dei rischi di questa classe di antibiotici da sempre noti e presenti negli stampati dalla loro commercializzazione.

8.3 Rischio di ototossicità grave e irreversibile**STAMPATI****PRIMA DELLA VARIAZIONE****DOPO LA VARIAZIONE**

4.4 <i>Avvertenze speciali e precauzioni di impiego</i> neurotossicità che si manifesta come ototossicità sia del ramo acustico che di quello vestibolare, si può manifestare nei pazienti trattati con aminoglicosidi.	4.4 <i>Avvertenze speciali e precauzioni di impiego</i> neurotossicità che si manifesta come ototossicità sia del ramo acustico che di quello vestibolare, si può manifestare nei pazienti trattati con aminoglicosidi.
--	--

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

1 (la segnalazione riguarda reazione avversa attesa in quanto già riportata negli stampati)

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischio aggiuntivo l'ototossicità che era già indicata negli stampati precedenti.

Si precisa che il rischio di ototossicità, non solo del BB-K8, ma di tutti gli amminoglicosidi, fa parte integrante ed elementare delle conoscenze e dei rischi di questa classe di antibiotici da sempre noti e presenti negli stampati dalla loro commercializzazione.

SCHEDA NUMERO: 9

SPECIALITÀ MEDICINALE: Bezalip

PRINCIPIO ATTIVO: Bezafibrato

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Rischio derivante della mancata segnalazione di interazioni e delle precauzioni da assumere per evitare le reazioni tossiche. Pertanto nello specifico caso del BEZALIP non si può escludere che la mancata variazione abbia comportato:

1. casi di rabdomiolisi;
2. insufficienza renale ed altre reazioni avverse anche gravi soprattutto in pazienti anziani.

9.1 Rischio di rabdomiolisi

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Usare cautela nel trattamento di soggetti con bassi livelli sierici di albumina (come ad es. nella sindrome nefrosica), poiché potrebbero determinarsi mialgie crampi muscolari e rabdomiolisi con aumento dei livelli di creatininkinasi.

4.8 Effetti indesiderati

Talora possono manifestarsi.... aumento delle CPK associato a crampi muscolari e, specie in soggetti con insufficienza renale anche lieve, a rabdomiolisi.... mialgie.

4.8 Effetti indesiderati

La miopatia (rabdomiolisi) è stata osservata principalmente quando non è stata attuata la riduzione posologica nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico - molto rari: rabdomiolisi.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

3 (le segnalazioni riguardano reazioni avverse attese in quanto già riportate negli stampati)

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio di rabdomiolisi era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non rileva che, anche se i pazienti con compromissione della funzionalità renale non erano esplicitamente citati nel paragrafo 4.8, questi stessi erano invece citati nel 4.4 come "sindrome nefrosica".

9.2 Rischio di insufficienza renale ed altre reazioni avverse anche gravi soprattutto in pazienti anziani

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.8 Effetti indesiderati Talora possono manifestarsi...aumento della creatinina, dell'azotemia disuria oliguria ematuria proteinuria.	4.8 Effetti indesiderati Alterazioni renali e delle vie urinarie - non comuni: disuria oliguria ematuria proteinuria.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio indica come rischio aggiuntivo "disuria oliguria ematuria proteinuria" che erano già indicate negli stampati precedenti, con l'unica differenza che ne viene specificata la frequenza (non comuni).

SCHEDA NUMERO: 10

SPECIALITÀ MEDICINALE: Bi-Euglucon M PRINCIPI ATTIVI: Metformina cloridrato + glibencalmide

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Prodotto utilizzato in pazienti anziani in cui le interazioni sono particolarmente frequenti.

1. Rischio di mancato controllo della glicemia.
2. Utilizzato in gravidanza provoca aumento di circa tre volte dall'incidenza di malformazioni.

10.1 Rischio di mancato controllo della glicemia.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Il paziente deve essere istruito a riconoscere i primi segni dell'acidosi lattica (nausea, vomito, chetunuria) dell'ipoglicemia (fame imperiosa, forte sudorazione, tremori, irritabilità, irrequietezza, depressione dell'umore, cefalea, disturbi del sonno, transitori disturbi neurologici, quali ad esempio disturbi visivi, del linguaggio, sintomi di paralisi o parestesie) e dell'iperglicemia (sete intensa, secchezza delle fauci, della pelle, minzione frequente) onde poter avvertire tempestivamente il medico.	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Il paziente deve essere istruito a riconoscere i primi segni dell'acidosi lattica (nausea, vomito, chetunuria) dell'ipoglicemia (forte aumento dell'appetito, forte sudorazione, tremori, irritabilità, irrequietezza, depressione dell'umore, cefalea, disturbi del sonno, transitori disturbi neurologici, quali ad esempio disturbi visivi, del linguaggio, sintomi di paralisi o parestesie) e dell'iperglicemia (sete intensa, secchezza delle fauci, della pelle, minzione frequente) onde poter avvertire tempestivamente il medico.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: 1 (la segnalazione riguarda una reazione avversa attesa in quanto già riportata negli stampati)

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non rileva che l'unica differenza tra i due stampati è rappresentata dalla sostituzione del termine "fame imperiosa" con quello "forte aumento dell'appetito".

10.2 Rischio di aumento di circa tre volte dell'incidenza di malformazioni maggiori, ipoglicemia neonatale, policitemia, iperbilirubinemia nel neonato di madre trattata

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.6 Gravidanza e allattamento L'uso del prodotto è controindicato in gravidanza presunta o accertata e durante l'allattamento.	4.6 Gravidanza e allattamento Bi-Euglocon M è controindicato in gravidanza presunta o accertata. Allattamento: Non è noto se la glibenclamide passi nel latte materno pertanto Bi-EugluconM è controindicato durante l'allattamento. Nel caso in cui si programmi una gravidanza o ne sia fatta diagnosi casuale è opportuno sostituire l'ipoglicemizzante orale.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non rileva che il testo precedente conteneva già la controindicazione esplicita all'uso del farmaco in gravidanza e in allattamento, e la nuova versione presenta solo una riformulazione fraseologica della stessa informazione.

SCHEDA NUMERO: 11

SPECIALITÀ MEDICINALE: Citovirax

PRINCIPIO ATTIVO: Ganciclovir

REGIME DI DISPENSAZIONE: Compresse – Ricetta ripetibile (continuità territorio – PT) / Iniettabili – Osp1 uso ospedaiero

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Il rischio è legato alle possibili interazioni farmacologiche, alcune anche potenzialmente letali con altri agenti. Inoltre in questa popolazione immunocompromessa ogni imprecisione del trattamento può aumentare la tossicità (ematotossicità).

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

<i>4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione</i> L'uso concomitante di ganciclovir e zidovudina porta ad un possibile aumento dell'AUC di quest'ultima (+19%ca.) e a una riduzione dell'AUC di ganciclovir (17%ca.) entrambi i farmaci provocano granulocitopenia (neutropenia ed anemia. Questi eventi avversi devono essere tenuti sotto controllo. La tossicità può essere aumentata insieme ad altri farmaci noti per essere mielosoppressivi o associati all'insufficienza renale	Ampliato il riferimento ad altri farmaci potenzialmente mielotossici e nefrotossici
---	--

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITÀ SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio di interazioni con farmaci mielotossici, era già menzionato prima della variazione con esplicito riferimento alla zidovudina.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non rileva che il rischio di interazione tra ganciclovir e altri farmaci antivirali era già menzionato nella versione precedente degli stampati, con la menzione della zidovudina come esempio e di "altri farmaci noti per essere mielosoppressivi o associati all'insufficienza renale". Nella nuova versione sono stati unicamente aggiunti altri esempi di farmaci mielosoppressivi o associati all'insufficienza renale: In ogni caso, i rispettivi stampati menzionavano già questo rischio di interazione.

SCHEDA NUMERO: 12

SPECIALITÀ MEDICINALE: Kytril

PRINCIPIO ATTIVO: Granisetron

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Il mancato aggiornamento può aver favorito da parte del medico specialista su farmaci diversi anche se caratterizzati da un peggiore rapporto rischio/beneficio. Essendo tali altri prodotti di norma a più alto costo ne può essere derivato un danno economico per le strutture pubbliche deputate all'acquisto.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

<i>4.2 Posologia e modo di somministrazione</i> Al momento non sono disponibili dati sufficienti per l'impiego di granisetron in età pediatrica per via intramuscolare. <i>4.3 Controindicazioni</i> Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.	<i>4.2 Posologia e modo di somministrazione –</i> Granisetron per via intramuscolare non è raccomandato per l'uso in età pediatrica, in quanto non sono disponibili dati sufficienti per l'impiego <i>4.3 Controindicazioni</i> <i>idem</i> <i>4.6 Gravidanza e allattamento</i> Gli studi sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti ...
--	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Il rischio contestato è espresso in modo oscuro e contorto, e non trova riscontro nelle modifiche richieste: Queste ultime sono assolutamente poco rilevanti ai fini dell'uso sicuro del farmaco e, anche quando modificano leggermente le sue modalità d'impiego, sembrano più restringerne l'uso che non ampliarlo.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente asserisce una superiorità della specialità in oggetto rispetto ad altri farmaci della stessa classe. Tale superiorità però non è supportata da evidenze scientifiche di alcun tipo. In ogni caso, il problema contestato non riguarda la sicurezza dei cittadini.

SCHEDA NUMERO: 13

SPECIALITÀ MEDICINALE: Solumedrol

PRINCIPIO ATTIVO: Metilprednisolone

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

La mancata eliminazione dell'indicazione "trauma cranico" può aver determinato aumento di mortalità in quanto l'uso degli steroidi nel trauma cranico è fortemente diffuso ed è stato dimostrato che il metilprednisolone non riduce la mortalità anzi, nel confronto con il placebo determina un più alto rischio che si verifichi l'evento morte entro 2 settimane dall'inizio della somministrazione. Questo aumento della mortalità non dipende dalla gravità del trauma né dal tempo di inizio della terapia.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

<i>4.1 Indicazioni terapeutiche</i> Sistema nervoso centrale Edema cerebrale da tumore primario o metastatico e/o associato a terapia chirurgica o radiante o trauma cranico, riacutizzazioni della sclerosi multipla, lesioni acute del midollo spinale. Il trattamento deve iniziare entro otto ore dal verificarsi del trauma.	<i>4.1 Indicazioni terapeutiche</i> Sistema nervoso centrale Edema cerebrale da tumore primario o metastatico e/o associato a terapia chirurgica o radiante, riacutizzazioni della sclerosi multipla, lesioni acute del midollo spinale. Il trattamento deve iniziare entro otto ore dal verificarsi del trauma.
--	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Si tratta della eliminazione di una indicazione terapeutica e non di una controindicazione a seguito dei risultati dello studio MCR CRASH (Lancet. 2004 Oct 9-15;364(9442):1321-8). Tale studio conclude che non è dimostrato il beneficio degli steroidi nel trauma cranico e che la causa dell'aumento di mortalità riscontrata nel gruppo trattato con steroidi rispetto al placebo non è chiara (Our results show there is no reduction in mortality with methylprednisolone in the 2 weeks after head injury. The cause of the rise in risk of death within 2 weeks is unclear).

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non rileva che la situazione clinica in oggetto (edema cerebrale da trauma cranico) è di pertinenza di medici ospedalieri altamente specializzati, che sono costantemente aggiornati riguardo le conoscenze scientifiche: attualmente, infatti, si ritiene che l'uso routinario degli steroidi nel trauma cranico non sia raccomandato, ma certamente NON E' ESPRESSAMENTE CONTROINDICATO.

SCHEDA NUMERO: 14

SPECIALITÀ MEDICINALE: Valpression

PRINCIPIO ATTIVO: Valsartan

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Non aver provveduto da parte dell'AIFA nei tempi richiesti all'approvazione della Variazione ha esposto i pazienti ad un grave rischio di aumentata mortalità nel caso di pazienti in trattamento con ACE-inibitori e betabloccanti che assumano antinfiammatori non steroidei (FANS) in quanto tale associazione può peggiorare la funzionalità renale. Pertanto alcuni pazienti potrebbero aver subito un peggioramento del proprio stato clinico sia per il conseguente rialzo dei valori pressori che per l'insorgenza di insufficienza renale.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

	4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati insieme a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad esempio inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3g/die e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può condurre ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.
--	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITÀ SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Si tratta principalmente di una riduzione dell'efficacia degli antiipertensivi quando vengono assunti contemporaneamente ai FANS, con conseguente diminuzione dell'effetto antiipertensivo. Per quanto riguarda il rischio di insufficienza renale, tale effetto è definito da MICROMEDEX di severità moderata. Non esistono studi specifici al riguardo ma tali informazioni sono desunte dalle schede tecniche di vari FANS (v. Micromedex, Drugdex 2008, scheda Valsartan, sezione Interaction) e dalle evidenze disponibili per un'altra classe di farmaci antiipertensivi (ACE-inibitori). Le informazioni inserite nella nuova versione dello stampato del valsartan, pertanto, rappresentano una estensione prudenziale di un rischio evidenziato da una differente classe di farmaci.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

SCHEDA NUMERO: 15

SPECIALITÀ MEDICINALE: Prepidil Gel

PRINCIPIO ATTIVO: Dinoprostone

REGIME DI DISPENSAZIONE: Osp 1 – uso ospedaliero

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

La mancata variazione ha comportato un rischio elevato perché la variazione riguarda l'aggiunta di una avvertenza relativa alla necessità di monitoraggio materno e fetale per scongiurare i rischi di

1. coagulazione intravascolare disseminata;
2. rottura dell'utero;
3. compromissione fetale anche mortale.

15.1 Rischio di coagulazione intravascolare disseminata

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.8 Effetti indesiderati Sono stati riportati casi molto rari di coagulazione intravascolare disseminata (cid) e/o fibrinolisi.	4.8 Effetti indesiderati Alterazioni del sangue e del sistema linfatico: è stato riportato un aumento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata postpartum ... tuttavia la frequenza di questo evento avverso sembra essere rara (inferiore a uno su mille parti).
---	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente d'ufficio interpreta erroneamente come rischio nuovo e aggiuntivo la riformulazione dei rischi a livello del sangue di dinoprostone, che erano già presenti e specificati negli stampati precedenti

15.2 Rischio di rottura dell'utero

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.8 Effetti indesiderati Sono stati riportati casi molto rari Di emorragia post partum e di rottura dell'utero.	4.8 Effetti indesiderati Condizioni relative alla gravidanza, al puerperio, e al periodo perinatale.... Rottura dell'utero, emorragia post partum.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali. Una sofferenza fetale (già citata nella versione precedente dello stampato) può notoriamente esitare in morte fetale. Inoltre, il riferimento al rischio di morte fetale contenuto nel paragrafo 4.8 non deriva da una evidenza dell'associazione causale tra utilizzo del farmaco ed effetto, bensì viene menzionato in quanto alcuni casi di morte fetale si sono verificati in madri che, tra gli altri, assumevano anche il Prepidil gel.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come rischio nuovo e aggiuntivo una lieve riformulazione fraseologica del testo dello stampato.

15.3 Rischio di compromissione fetale anche mortale

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Prima e durante la somministrazione di Prepidil Gel deve essere effettuato un continuo monitoraggio dell'attività uterina, della frequenza cardiaca fetale... qualora Il battito cardiaco fetale fosse poco rassicurante, il trattamento della paziente deve essere praticato prestando attenzione al benessere materno e fetale. 4.8 Effetti indesiderati Alterazioni del battito cardiaco fetale durante il travaglio e sofferenza fetale ... depressione neonatale alla nascita con indice di APGAR inferiore a 7.	4.8 Effetti indesiderati Condizioni relative alla gravidanza, al puerperio, e al periodo perinatale.... Morte fetale.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI RICHIESTI DEL PARERE PRO VERITATE SUL RISCHIO CONTESTATO NELLA CONSULENZA DELLA PROF.SSA CECI:

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL PROCEDIMENTO LOGICO- SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA CONTESTAZIONE:

Il consulente indica come rischio nuovo e aggiuntivo la evoluzione possibile di una condizione patologica già indicata negli stampati precedenti; tale evoluzione non può essere esclusa, ma non è stata scientificamente accertata.

SCHEDA NUMERO: 16

SPECIALITÀ MEDICINALE: lopamiro

PRINCIPIO ATTIVO: lopamidolo

REGIME DI DISPENSAZIONE: Osp1 – uso ospedaliero

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

La scheda tecnica ed il foglio illustrativo in vigore all'epoca della richiesta risultano obsolete e assolutamente inadeguate allo standard corrente. Mancano istruzioni per l'uso sicuro. In particolare la mancata predisposizione di misure per interventi di emergenza come previsto dalle correnti raccomandazioni in materia di utilizzo di MdC in riferimento a: coagulazione intravascolare, insufficienza respiratoria, gravi crisi allergiche, ecc.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

4.8 Effetti indesiderati
L'impiego dei prodotti organo-iodati può provocare effetti secondari indesiderati e manifestazioni di tipo anafilattoide o a tipo di shock da medicinali

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
L'impiego dei mezzi di contrasto deve essere limitato ai casi in cui esiste una precisa indicazione clinica all'esame. L'impiego dei prodotti per indagini cardioangiografiche può avere luogo esclusivamente in cliniche, ospedali o case di cura ove è assicurata l'immediata disponibilità delle necessarie attrezzature di rianimazione e del personale competente ad utilizzarle. Per gli altri esami contrastografici di più comune pratica diagnostica è necessario che nei reparti radiologici, siano essi pubblici o privati, siano presenti e disponibili immediatamente quei presidi e medicinali che l'esperienza ha dimostrato idonei (pallone di Ambu, ossigeno, antistaminici, vasocostrittori, cortisonici, ecc).

DOPO LA VARIAZIONE

4.3 Controindicazioni
Pregresse manifestazioni di ipersensibilità ai mezzi di contrasto idrosolubili e/o allo iodio.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: 21 (le segnalazioni riguardano reazioni avverse attese in quanto già riportate negli stampati)

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo conferma quanto noto e rende esplicita la controindicazione in soggetti con precedenti manifestazioni di ipersensibilità.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente non considera che i mezzi di contrasto come lo iopamidolo devono essere utilizzati in condizioni di massima sicurezza, al fine di evitare i numerosissimi rischi associati al loro impiego. Questi mezzi di contrasto, infatti, sono utilizzati esclusivamente in ospedale (regime di fornitura OSP-1), con presenza di anestesista con disponibilità di attrezzature e farmaci per gestire le emergenze. Le indicazioni delle misure sopra descritte non sono state modificate di recente e pertanto la variazione in oggetto non risulta determinante per ridurre il rischio di effetti avversi.

Gli effetti collaterali da Iopamiro ed altri mezzi di contrasto sono molto numerosi e difficilmente quantificabili ed enumerabili in modo completo e in rapporto alla gravità ed all'incidenza. La sicurezza d'uso è legata all'esclusivo uso ospedaliero, alla presenza di un anestesista e alla pronta disponibilità di idonee misure e procedure di emergenza. Ciò vale per Iopamiro come per gli altri mezzi di contrasto.

SCHEDA NUMERO: 17

SPECIALITÀ MEDICINALE: Kayexelate

PRINCIPIO ATTIVO: Polistirene sulfonato

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Alle condizioni previste dall'attuale foglio illustrativo si possono verificare:

1. complicanze broncopolmonari (se inalato);
2. necrosi del colon (se con aggiunta di sorbitolo);
3. ipopotassiemia (se kalemia < 5). Ciò a carico di malati gravi a rischio di vita come i portatori di insufficienza renale cronica con iperpotassiemia oppure popolazioni sensibili quali neonati e prematuri.

17.1 Rischio di complicanze broncopolmonari (se inalato)

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

<i>Effetti indesiderati</i> Sono stati descritti casi di bronchite acuta e/o broncopolmonite associati ad inalazione di particelle di polistirene sulfonato (REFI 2001).	<i>4.8 Effetti indesiderati</i> Sono stati descritti casi di bronchite acuta e/o broncopolmonite associati ad inalazione di particelle di polistirene sulfonato.
--	--

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITÀ SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come rischio aggiuntivo la reazione di bronchite acuta o broncopolmonite a seguito di inalazione accidentale del prodotto, mentre questa era già indicata in forma identica negli stampati precedenti.

17.2 Rischio necrosi del colon (se con aggiunta di sorbitolo)

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
<i>Effetti indesiderati</i> Sei pazienti dopo somministrazione concomitante di soluzioni di sodio polistirene sulfonato e sorbitolo come clistere hanno riportato necrosi del colon (vedere interazioni). (REFI 2001)	<i>4.8 Effetti indesiderati</i> Alcuni pazienti dopo somministrazione concomitante di soluzioni di sodio polistirene sulfonato e sorbitolo hanno riportato necrosi del colon (vedere interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni).

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come rischio aggiuntivo la necrosi del colon a seguito della associazione con sorbitolo, mentre questa era già indicata in forma identica negli stampati precedenti.

17.3 Rischio di ipopotassemia (se kalemia<5)

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
<i>Controindicazioni</i> Kaliemia inferiore a 5 mmol/l.	4.3 <i>Controindicazioni</i> Controindicazione potassemia inferiore a 5 mEq/l. .

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come controindicazione aggiuntiva livelli di kaliemia inferiore a 5 mEq/l, mentre questa era già indicata in forma identica (N.B. per il potassio, mmol = mEq) negli stampati precedenti.

SCHEDA NUMERO: 18

SPECIALITÀ MEDICINALE: Anexate

PRINCIPIO ATTIVO: Flumazenil

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:** Farmaco per la cura di una situazione a rischio di morte per depressione centrale respiratoria. Il mancato adeguamento delle informazioni risulta pericoloso per un corretto trattamento.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego I pazienti trattati con Anexate per la neutralizzazione dell'effetto delle benzodiazepine, devono essere tenuti sotto controllo relativamente al possibile ritorno della sedazione, della depressione respiratoria o di altri effetti benzodiazepinici residui per un periodo di tempo adeguato, valutato in base alla dose e alla durata della benzodiazepina adeguata.	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego I pazienti trattati con Anexate per la neutralizzazione dell'effetto delle benzodiazepine, devono essere tenuti sotto controllo relativamente al possibile ritorno della sedazione, della depressione respiratoria o di altri effetti benzodiazepinici residui per un periodo di tempo adeguato, valutato in base alla dose e alla durata della benzodiazepina adeguata.
---	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:** NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio in questione è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione. In ogni caso, è ben noto che il rischio di morte da benzodiazepine è estremamente raro in quanto l'effetto delle benzodiazepine è autolimitante. molto basso e l'uso del flumazenil costituisce principalmente una comodità degli anestesisti per abbreviare il risveglio.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:** Il consulente, nel contestare il rischio di morte da impiego errato di flumazenil, disconosce il meccanismo d'azione delle benzodiazepine, ossia i farmaci dei quali il flumazenil rappresenta l'antagonista. Per un ragguaglio preciso su tali osservazioni sarebbe sufficiente riferirsi ai testi di farmacologia più noti e consolidati, utilizzati dagli studenti dei Corsi di Laurea di Medicina o Farmacia.
Dalla presa visione del testo integrale della consulenza della Prof.ssa Ceci, inoltre, emerge una contraddizione tra i contenuti delle variazioni contestate, e il rischio riportato nelle conclusioni.

SCHEDA NUMERO: 19

SPECIALITÀ MEDICINALE: Dilatrend

PRINCIPIO ATTIVO: Carvedilolo

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Il prolungato ritardo con cui la Variazione d'uso del carvedilolo è stata apportata ha esposto pazienti affetti da gravi patologie a rischio di vita per dosaggi inadeguati e interazioni con altri farmaci.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.2 Posologia e modo di somministrazione La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno in pazienti con peso corporeo inferiore a 85 kg e di 50 mg due volte al giorno in pazienti con peso corporeo superiore a 85 kg. 4.3 Controindicazioni Carvedilolo non deve essere usato in pazienti con: Scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della "New York Heart Association") che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.	4.2 Posologia e modo di somministrazione La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno in pazienti con scompenso cardiaco severo e nei pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo superiore a 85 kg la dose massima raccomandata è di 50 mg due volte al giorno. 4.3 Controindicazioni Carvedilolo non deve essere usato in pazienti con: Scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della "New York Heart Association") non rispondente a terapia che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.
---	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

La specificazione del dosaggio massimo utilizzabile in rapporto al peso corporeo era presente anche negli stampati precedenti.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

La necessità di personalizzare (*dose titration*) la posologia dei beta-bloccanti nell'insufficienza cardiaca in rapporto al peso corporeo, alla gravità della malattia e alla sua evoluzione clinica era già ben nota prima della variazione e la riformulazione di tale avvertenza non può essere assunta come rischio nuovo e aggiuntivo. Ad ogni modo, la consulenza della Prof.ssa Ceci porta a sostegno della sua contestazione riguardante le controindicazioni una voce bibliografica irreperibile e irrilevante, trattandosi dell'abstract di una presentazione a un convegno del 1996 [Lowes B.D., Abraham W.T., Dutcher D.L., et al, Comparative anti-adrenergic effect of carvedilol and metoprolol in a randomized, placebo controlled trial. (Abstr) Circulation 1996; 94(Suppl 8): I-664]

SCHEDA NUMERO: 20

SPECIALITÀ MEDICINALE: Inibace

PRINCIPIO ATTIVO: Cilazapril

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

Per l'uso improprio del cilazapril sono stati esposti ad un rischio improprio:

1. le donne in gravidanza: nei nascituri sono possibili malformazioni a carico del sistema cardiovascolare (rapporto del rischio, 3.72) e del sistema nervoso centrale (rapporto di rischio, 4.39). Se l'esposizione avviene nel secondo e terzo trimestre di gravidanza gli effetti negativi dell'esposizione si possono verificare anche dopo la nascita;
2. i pazienti in dialisi con "AN-polyacrylonitrile 69" in cura con insulina in cui si sono osservati necrosi epatica, anafilassi e shock;
3. i soggetti diabetici che fanno uso di insulina in cui si è osservata ipoglicemia;
4. i soggetti di etnia nera trattati con un prodotto meno efficace.

20.1 Rischio di malformazioni a carico del sistema cardiovascolare (rapporto di rischio 3.72) e del sistema nervoso centrale (rapporto di rischio 4.39) se le madri vengono esposte in gravidanza

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.3 Controindicazioni e 4.6 Gravidanza e allattamento
Il farmaco è controindicato in gravidanza e allattamento.

4.3 Controindicazioni
Il farmaco è controindicato in gravidanza e allattamento.

4.6 Gravidanza e allattamento
Negli animali è stato osservato un effetto tossico degli ACE inibitori sul feto. Pur in assenza di esperienza relativi a inibace, si sa che l'uso clinico di altri ACE inibitori in gravidanza è stato correlato con oligoidramnios e ipotensione e/o anuria nel neonato. Le donne gravide debbono essere informate a proposito dei possibili rischi per il feto.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente interpreta erroneamente come rischi nuovi e aggiuntivi la riformulazione dei rischi che erano già presenti e specificati negli stampati precedenti.

20.2 Rischio di necrosi epatica**STAMPATI**

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.8 <i>Effetti indesiderati</i> funzione epatica Elevazione degli enzimi epatici e della bilirubina.	4.8 <i>Effetti indesiderati</i> Elevazione degli enzimi epatici e della bilirubina, epatite colestatica con o senza necrosi.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA RILEVANTE. La menzione di epatite colestatica con o senza necrosi non trova corrispondenza con alcuna voce bibliografica (in PubMed: "cilazapril AND <liver necrosis OR hepatic OR hepatitis> = No items found").

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come rischio nuovo e aggiuntivo la evoluzione possibile di una condizione patologica già indicata negli stampati precedenti; tale evoluzione non può essere esclusa, ma non trova riscontro nelle citazioni bibliografiche delle Banche dati accreditate (Pubmed).

20.3 Rischio di anafilassi e shock se usato da pazienti in dialisi

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
4.2 Posologia e modo di somministrazione Nei pazienti che necessitano di emodialisi linibace dev'essere somministrato nei giorni nei quali non viene effettuata la dialisi e la dose dev essere adattata in base alla risposta pressoria. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Come con altri ACE inibitori rari casi di angioedema sono stati descritti in pazienti in trattamento con inibace. Occasionalmente durante la terapia con ACE inibitori è stata segnalata ipotensione sintomatica ...	4.2 Posologia e modo di somministrazione Nei pazienti che necessitano di emodialisi linibace dev'essere somministrato nei giorni nei quali non viene effettuata la dialisi e la dose dev essere adattata in base alla risposta pressoria. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Come con altri ACE inibitori rari casi di angioedema sono stati descritti in pazienti in trattamento con inibace. Occasionalmente durante la terapia con ACE inibitori è stata segnalata ipotensione sintomatica ... Benchè il meccanismo responsabile non sia stato identificato in modo definitivo è stato riscontrato clinicamente che l'emodialisi o l'emofiltrazione con membrane ad alto flusso al poliacrilonitrilemetallsulfonato (es. AN69) o LDLafesi, effettuate su pazienti in trattamento con ACE inibitori compreso il Cilazapril, possono scatenare reazioni anafilattiche/anafilattoidi fino allo shock potenzialmente letale. Di conseguenza le suddette procedure devono essere evitate in questi pazienti.

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
 RICHIESTI DEL PARERE PRO
 VERITATE SUL RISCHIO
 CONTESTATO NELLA CONSULENZA
 DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA RIGUARDANTE IL FARMACO. L'aggiunta relativa alle reazioni anafilattiche/anafilattoidi si riferisce alle membrane per dialisi e non al farmaco ACE-inibitore.

**Ulteriori osservazioni sul
 procedimento logico-
 scientifico alla base della
 contestazione:**

Il consulente attribuisce al farmaco un rischio che in realtà va attribuito ad un dispositivo medico (membrane) usate nella dialisi.

20.4 Rischio di ipoglicemia nei trattati con insulina

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE	DOPO LA VARIAZIONE
<i>4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni</i> La somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia....	<i>4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni</i> La somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare una umento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia...

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio di ipoglicemia è menzionato nello stesso modo prima e dopo la variazione.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente interpreta erroneamente come rischi nuovi e aggiuntivi la riformulazione dei rischi che erano già presenti e specificati negli stampati precedenti.

SCHEDA NUMERO: 21

SPECIALITÀ MEDICINALE: Accuprin

PRINCIPIO ATTIVO: Quinapril

REGIME DI DISPENSAZIONE: Ricetta ripetibile

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

La mancata Variazione dei documenti essenziali ha esposto gli utilizzatori a rischio di coma epatico quando utilizzato in associazione con un diuretico.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Insufficienza epatica: la farmacocinetica del quinaprilato è alterata nei pazienti con insufficienza epatica secondaria a cirrosi alcolica.	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Insufficienza epatica: Accuprin quando utilizzato in associazione con un diuretico deve essere usato con prudenza in pazienti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva in quanto minime alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono aggravare l'insorgenza di coma epatico. Il metabolismo del Quinapril in quinaprilato dipende normalmente dall'esterasi epatica. La farmacocinetica di Quinaril e quinaprilato è alterata in pazienti con insufficienza epatica secondaria a cirrosi.
--	---

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008: Nessuna segnalazione

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. La menzione di rischio di coma epatico in caso di concomitante trattamento con diuretici può essere considerato prudenziale ma non trova corrispondenza con alcuna voce bibliografica (in PubMed: "quinapril AND diuretic* AND hepatic coma = No items found").

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente indica come rischio nuovo e aggiuntivo un evento che non trova in letteratura una documentazione specifica e univoca (Banca dati Pubmed).

SCHEDA NUMERO: 22

SPECIALITÀ MEDICINALE: Ciproxin

PRINCIPIO ATTIVO: Ciprofloxacina

REGIME DI DISPENSAZIONE: Compresse – Ricetta ripetibile / Iniettabile – Osp1 uso ospedaliero

**RISCHIO PER LA SALUTE PUBBLICA
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

La mancata Variazione dei documenti essenziali ha esposto gli utilizzatori a rischio di convulsioni, mielodepressione, ipoglicemia in funzione dell'interazione con diversi farmaci.

STAMPATI

PRIMA DELLA VARIAZIONE

DOPO LA VARIAZIONE

<i>4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione</i> Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che l'associazione di dosi molto elevate di chinoloni (inibitori della girasi) con alcune sostanze anti-infiammatorie non steroidee (ma non l'acido acetilsalicilico) può provocare la comparsa di convulsioni. In casi particolari la somministrazione concomitante di Ciproxin e glibenclamide può intensificare l'azione di quest'ultima (ipoglicemia). <i>4.8 Effetti indesiderati</i> Sistema emo-linfatico Petecchie (emorragie cutanee puntiformi) Pancitopenia, agranulocitosi, pancitopenia (pericolosa per la vita), depressione midollare (pericolosa per la vita).	<i>4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione</i> Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che l'associazione di dosi molto elevate di chinoloni (inibitori della girasi) con alcune sostanze anti-infiammatorie non steroidee (ma non l'acido acetilsalicilico) può provocare la comparsa di convulsioni. In casi particolari la somministrazione concomitante di Ciproxin e glibenclamide può intensificare l'azione di quest'ultima (ipoglicemia). <i>4.8 Effetti indeisiderati</i> Anemia emolitica, agranulocitosi. Pancitopenia (pericolosa per la vita) depressione midollare (pericolosa per la vita).
---	--

SEGNALAZIONI DI ADRs VERIFICATE SI TRA IL 2003 E IL 2008:

8 (le segnalazioni riguardano reazioni avverse attese in quanto già riportate negli stampati precedenti)

**OSSERVAZIONE DEI CONSULENTI
RICHIESTI DEL PARERE PRO
VERITATE SUL RISCHIO
CONTESTATO NELLA CONSULENZA
DELLA PROF.SSA CECI:**

NESSUNA CONSEGUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA DOVUTA AD UN RITARDO NELLA VARIAZIONE. Il rischio era già menzionato prima della variazione e il nuovo testo non presenta modifiche sostanziali.

**ULTERIORI OSSERVAZIONI SUL
PROCEDIMENTO LOGICO-
SCIENTIFICO ALLA BASE DELLA
CONTESTAZIONE:**

Il consulente interpreta erroneamente come rischi nuovi e aggiuntivi la riformulazione dei rischi che erano già presenti e specificati negli stampati precedenti.

Sottoscrizione

Io sottoscritto Prof. Nicola Montanaro

nato il 3/2/1937 a Brindisi

residente a Pianoro (BO), Via di Campiano 10,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

Handwritten signature of Nicola Montanaro in black ink.

data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Dott. Giovanni Tognoni

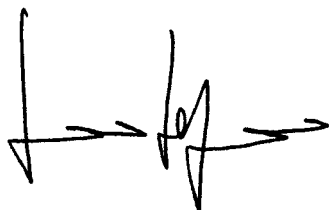
nato il 07/03/1941 a Gorla Minore (VA)

residente a Milano, Via Lessona Michele 9,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'G' followed by a series of loops and a horizontal stroke at the end.

data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Prof. Albano Del Favero

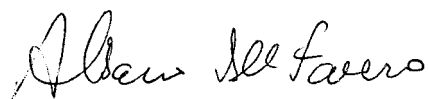
nato il 23/04/1938 a Belluno,

residente a Perugia, Via delle Cove 6,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

A handwritten signature in black ink, reading "Albano Del Favero". The signature is written in a cursive, flowing style.

data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Prof. Luigi Pagliaro

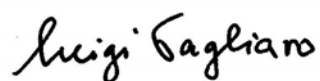
nato il 4/4/1931 a Vita (TP)

residente a Palermo, Via Croce Rossa 115,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

Handwritten signature of Luigi Pagliaro in black ink.

data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Prof. Fabrizio De Ponti

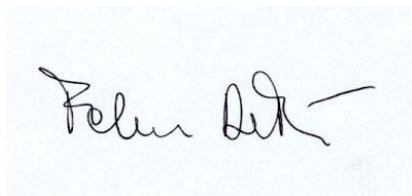
nato il 5/4/1958 a Pavia

residente a LODI, Viale Rimembranze 44,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

A handwritten signature in black ink on a light blue background. The signature is cursive and appears to read 'Fabrizio De Ponti'.

data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Prof. Alessandro Tagliamonte

nato il 7/5/1937 a Cagliari

Residente a Castelnuovo Berardenga (SI), Loc. S. Margherita La Suvera 7,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Tagliamonte', written in a cursive style.

data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Dott. Ovidio Brignoli

nato il 04/02/1953 a Pontoglio (BS)

residente a BRESCIA , Via Del Molino 11,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:



data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Prof. Achille Caputi

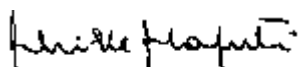
nato il 17/3/1946 a Asmara (Eritrea)

residente a Messina, Via Edoardo Boner 76,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:



data: 4/7/2008

Sottoscrizione

Io sottoscritto Dott. Marco Bobbio

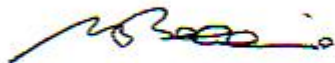
nato il 5/9/1951 a Torino

residente a Pino Torinese, via Pietra del gallo 45,

in qualità di componente del Collegio di Consulenti per il “Parere *pro veritate* in ordine alla consulenza della Prof. Adriana Ceci sugli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell’AIFA delle richieste di variazione di tipo I o di tipo II presentate da Aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia”

SOTTOSCRIVO LA PRESENTE RELAZIONE

firma:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Bobbio', with a stylized flourish at the end.

data: 4/7/2008