

Editoriale

Foglietto illustrativo: non chiamiamolo bugiardino!

Un foglio semestrale dell'Accademia della Crusca, intitolato "La Crusca per voi", alla domanda "Perché il foglietto illustrativo dei farmaci viene chiamato bugiardino?" risponde così: "Il termine bugiardino, utilizzato per indicare il foglietto illustrativo che accompagna i farmaci, è una formazione semanticamente e morfologicamente trasparente, sulla base dell'aggettivo bugiardo con il suffisso del diminutivo -ino, adatto sia in riferimento alle dimensioni dell'oggetto sia per attenuare con una vena di ironia l'appellativo di bugiardo. In questo processo si assiste al passaggio dall'aggettivo bugiardo, riferibile soltanto all'uomo come entità in grado di cospirare e di dire bugie, a un sostantivo che invece indica un oggetto inanimato contenente un testo, per la precisione un testo informativo. Qualche indizio potrebbe farci ipotizzare che il nome sia nato da un uso nominale dell'aggettivo bugiardo: in Toscana, per la precisione in area senese, gli anziani ricordano che il bugiardo era la locandina dei quotidiani esposta fuori dalle edicole e da qui, riducendo le dimensioni del foglio, si è forse potuti arrivare a denominare bugiardino il foglietto dei medicinali." (La Crusca per Voi n° 27, pp. 10-11)

È indubbio che tale appellativo voglia focalizzare l'attenzione sulle prerogative di queste particolari "istruzioni per l'uso" che, soprattutto negli anni di boom della farmacologia, tendevano a sorvolare su difetti ed effetti indesiderati del farmaco per esaltarne pregi ed efficacia. Non erano quindi vere e proprie "bugie" quelle che vi si potevano leggere, ma nell'insieme il foglietto risultava un "bugiardino" che più che dire piccole bugie ometteva informazioni importanti che potevano essere compromettenti per il prodotto.

Negli ultimi anni, restrizioni legislative, che hanno imposto regole più rigide e una maggiore attenzione da parte dei consumatori hanno permesso di ottenere un "foglietto illustrativo" che riporta tutte le notizie importanti riguardo al farmaco. Il 'bugiardino' dei medicinali, che fino a pochi anni fa era un elenco piuttosto complesso da decifrare, negli ultimi anni ha subito un importante processo di semplificazione e, al momento, l'80% dei fogli illustrativi dei quasi 9.700 medicinali in commercio in Italia è conforme al nuovo formato, più chiaro e fruibile.

Come e perché nasce il foglietto illustrativo? La normativa europea e nazionale in materia di farmaco prevede che i medicinali immessi in circolazione nella Comunità Europea siano accompagnati da un'etichetta e da un foglio illustrativo contenenti informazioni comprensibili agli utenti, per consentire l'uso appropriato e sicuro del medicinale. Il Foglio Illustrativo (FI) è un documento, che contiene tutte le informazioni utili per un impiego sicuro e corretto di un farmaco che sono in linea con le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o scheda tecnica, come più comunemente nota, destinata ai medici; le

informazioni contenute nel foglietto illustrativo rappresentano l'insieme delle caratteristiche proprie del farmaco, come documentato nel dossier chimico-farmacologico, preclinico e clinico presentato dalle Aziende farmaceutiche alle Autorità Competenti ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Dopo l'AIC, le informazioni dell'RCP e FI possono subire degli aggiornamenti che devono essere sottoposti all'Autorità Competente per l'autorizzazione mediante una domanda di Variazione all'AIC. Gli articoli 59(3), 61(1) e 63(2) della Direttiva 2001/83 /CE stabiliscono regole

fondamentali per la corretta realizzazione di un foglietto illustrativo che: a) deve riportare informazioni che siano facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili; b) deve riflettere il risultato di indagini, compiute su gruppi mirati di pazienti al fine di garantire la sua leggibilità, chiarezza ed il facile utilizzo, i cui risultati devono essere presentati alle autorità competenti

Perché è importante che il foglietto illustrativo sia leggibile? Perché si rivolge ad un pubblico eterogeneo con livelli di scolarizzazione ed istruzione estremamente differenti. Le barriere linguistiche non dovrebbero impedire alle persone di comprendere le informazioni sui medicinali. Lo Working Group on the Quality Review of Documents (QRD-Group) dell'Agenzia regolatoria Europea del Farmaco (EMA), è un gruppo di lavoro istituito nel 1996 che svolge un ruolo chiave nel guidare il percorso di sviluppo degli stampati dei medicinali (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed Etichette).



In risposta alle rigide regole della linea guida della Commissione europea, il foglio illustrativo oggi ha una struttura unica per tutti i farmaci, usa un linguaggio diretto e più esplicito, si compone di sei precisi paragrafi e le informazioni sono rese in modo più comprensibile, frutto di specifici test di leggibilità condotti su gruppi tipo di pazienti. Anche in questi

passaggi, l'AIFA interviene con controlli di qualità per verificare che i test siano condotti secondo gli standard, soprattutto per garantire che tutte le informazioni sulla sicurezza del medicinale siano correttamente inserite e comprese dai partecipanti. Alla luce di tutto ciò, attualmente, il termine bugiardin mal si adatta a identificare il foglietto illustrativo di un farmaco i cui contenuti non possono più essere considerati piccole o grandi bugie!

Maria Erminia Stochino

Working Group on the Quality Review of Documents (QRD-Group): compiti

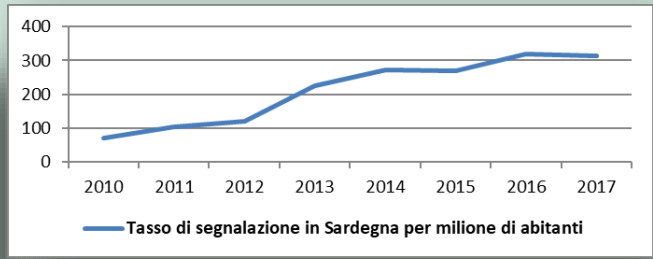
- Fornire assistenza ai comitati scientifici dell'EMA ed alle Aziende Titolari di AIC su aspetti linguistici relativi alle informazioni contenute negli stampati dei medicinali.
- Garantire chiarezza, coerenza e accuratezza delle informazioni sul medicinale
- Verificare la terminologia utilizzata nelle traduzioni e la loro coerenza con le versioni originali
- Revisionare e aggiornare i modelli in seguito a pareri dei comitati scientifici
- Promuovere la leggibilità delle informazioni sul medicinale (user testing)

Bibliografia

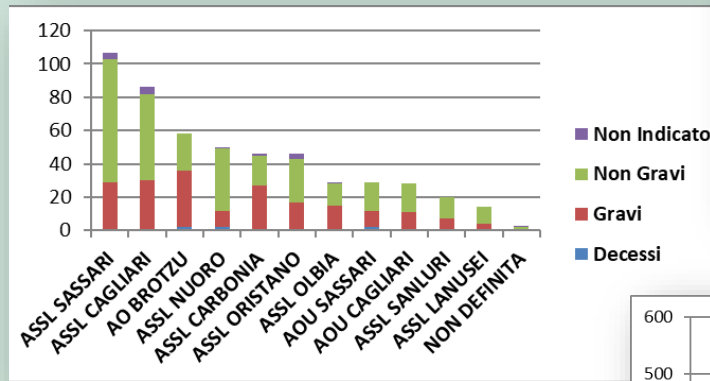
- La Crusca per Voi n° 27, pp. 10-11
- AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco: “Il foglio illustrativo”
- Laura Braghiroli: “Il foglio illustrativo: uno strumento per l'impiego sicuro e corretto del farmaco” AIFA 2016
- “A chi serve il bugiardin” Focus Farmacovigilanza n° 59 Marzo 2010

Andamento delle segnalazioni in Sardegna

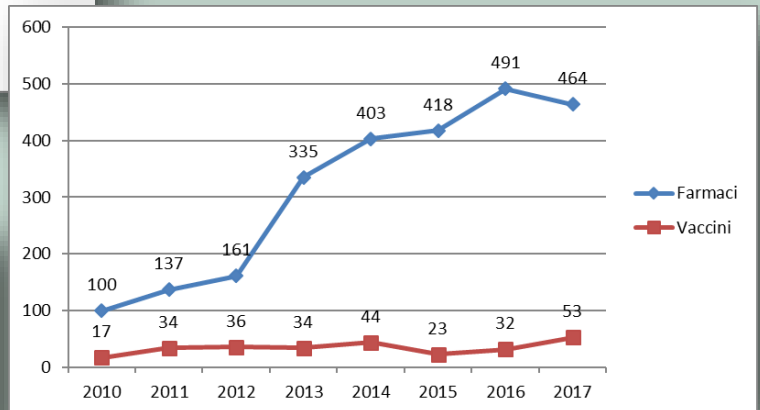
Tasso di segnalazione (2010-2017)



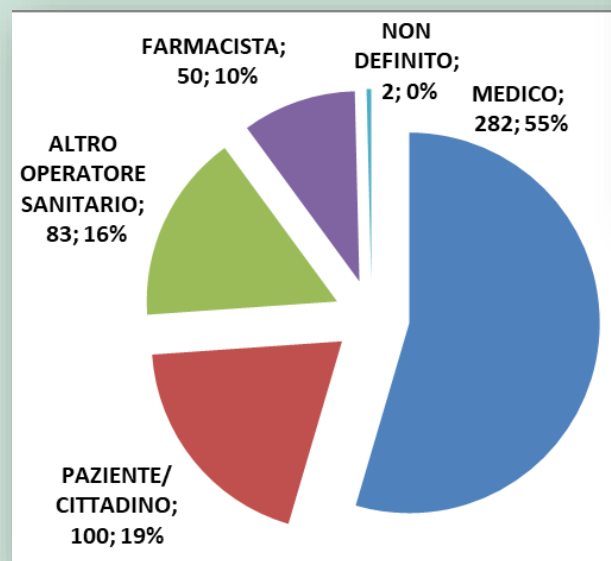
Distribuzione ADR per struttura (2017)



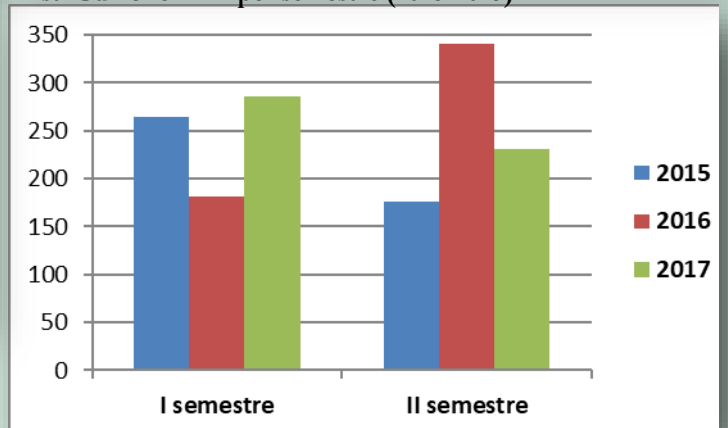
Numero segnalazioni da farmaco o vaccino (2010-2017)



Distribuzione ADR per fonte (2017)



Distribuzione ADR per semestre (2015-2017)



Dove trovare il foglio illustrativo di un farmaco?

Il ruolo del cittadino nei percorsi della farmacovigilanza diventa sempre più centrale, soprattutto con l'entrata in vigore della nuova legislazione europea a riguardo. Infatti, le agenzie regolatorie dei medicinali sono tenute a garantire una maggiore trasparenza, attraverso la pubblicazione nei propri siti web dei rapporti periodici di sicurezza e degli stampati dei medicinali.

Il cittadino può trovare il foglio illustrativo nella confezione del farmaco oppure su internet, nella banca dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'indirizzo www.farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci.

Allo stesso indirizzo è disponibile la scheda tecnica, chiamata anche riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e rivolta agli operatori sanitari.



Cosa significa il triangolo nero?

Il foglio illustrativo di alcuni medicinali riporta un **triangolo nero rovesciato**, simbolo che indica che quel medicinale è sottoposto a un monitoraggio aggiuntivo di sicurezza ([Link al comunicato](#)).

▼ **"Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo"**

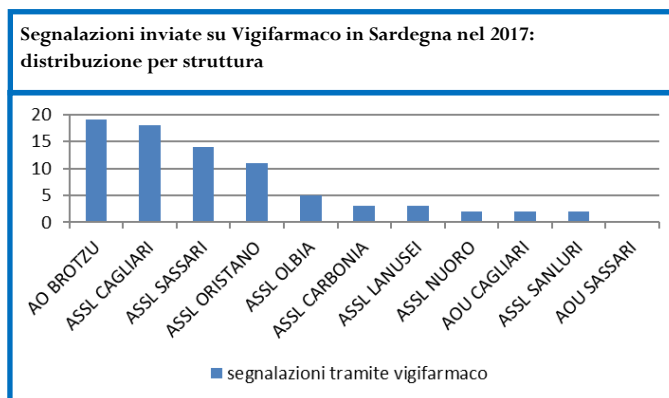
Dopo la loro immissione sul mercato dell'Unione Europea, tutti i medicinali sono sottoposti a monitoraggio. Tuttavia, i medicinali contrassegnati dal triangolo nero sono sottoposti a un monitoraggio ancora più attento. Questo perché le informazioni disponibili sul medicinale sono più scarse, ad esempio perché è stato commercializzato solo di recente. Ciò non significa che il medicinale non sia sicuro.

Come segnalare una sospetta reazione avversa a farmaco?

Gli effetti indesiderati possono essere comunicati al medico, al farmacista o ad un infermiere, oppure possono anche essere segnalati direttamente dal paziente/cittadino all'autorità nazionale competente in materia di medicinali, collegandosi al sito web www.vigifarmaco.it. La piattaforma è stata sviluppata per conto dell'AIFA dall'Università di Verona, con il contributo del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto. Da febbraio 2017, in tutto il territorio nazionale, attraverso [vigifarmaco](http://www.vigifarmaco.it) è possibile accedere al modulo specifico per l'operatore sanitario o per il cittadino e compilarlo facilmente con l'ausilio di una guida alla compilazione. La scheda sarà quindi inoltrata, direttamente dal sistema, al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza,

che a sua volta, dopo un'adeguata valutazione della qualità dei dati inseriti, la inserirà nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, il database italiano che raccoglie tutte le schede di sospetta ADR, dal quale poi sono convogliate nei database europeo *eudravigilance* e mondiale *vigibase*. La segnalazione via *web* è il metodo più semplice e veloce per la segnalazione, facilita il compito dei responsabili di farmacovigilanza, riducendo i tempi di gestione e inserimento delle schede ADR nel database

nazionale. È comunque consentita la segnalazione cartacea, da inviare tramite fax o e-mail al proprio responsabile di farmacovigilanza. In Sardegna, nel 2017, il 15% delle segnalazioni (79 su 517) è stato inoltrato via *web*. La figura mostra la distribuzione per struttura.



Arianna Deidda

Le banche dati (mondiale, europea ed italiana) delle sospette ADR e la loro accessibilità

Il programma di Farmacovigilanza dell'OMS

Nel 1968, la 16^o Assemblea Mondiale ha adottato una risoluzione “per la raccolta sistematica delle informazioni sulle reazioni avverse da farmaco, che si verificano durante la fase di sviluppo dei medicinali e, soprattutto, dopo l'immissione in commercio” e ha dato il via al Programma dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/ *World Health Organization* (WHO) per il monitoraggio internazionale dei farmaci (*WHO Programme for International Drug Monitoring*). Dopo una fase sperimentale negli Stati Uniti, viene creata **VigiBase** la banca dati mondiale delle Reazioni Avverse a Farmaco (*Adverse Drug Reaction ADR*), localizzata, all'epoca, presso la sede dell'OMS a Ginevra. Nel 1978, l'OMS affida la responsabilità tecnica ed operativa del Programma mondiale di Farmacovigilanza all'**Uppsala Monitoring Centre** (UMC), una fondazione *no-profit* e, in quell'occasione, **VigiBase** viene trasferita ad Uppsala, in Svezia. Oggi, gli Stati membri del *WHO Programme* sono oltre 150. Operano, a livello nazionale, individualmente, attraverso i propri sistemi di Farmacovigilanza e collaborano, a livello internazionale, per monitorare l'uso dei farmaci, individuare i possibili danni correlati e promuovere un uso più sicuro ed efficace delle medicine. Gli Stati membri trasmettono a **VigiBase** le segnalazioni di sospette ADR, che hanno ormai superato i 16 milioni, per oltre 100.000 farmaci diversi. L'UMC analizza i dati e condivide i risultati. **VigiBase** è il punto di partenza per arrivare al corretto uso dei farmaci e a scelte ponderate nella pratica clinica. I dati sono inseriti in maniera strutturata e codificati secondo classificazioni internazionali delle malattie e terminologie mediche standardizzate, come **WHO-ART**, **MedDRA**, **WHO ICD** e **WHODrug**, in modo che, successivamente, sia possibile estrarli, aggregarli e analizzarli statisticamente con precisione. Il Centro di Uppsala ha messo a punto **VigiLyze**, un programma *online*, facilmente accessibile, riservato ai Centri di Farmacovigilanza degli Stati membri, che permette la ricerca, l'analisi e di delineare rapidamente un quadro generale dei dati presenti in **VigiBase**. Per la ricerca, sono disponibili tutte le *query* standardizzate MedDRA. Il *data mining* evidenzia se alcune combinazioni farmaco-ADR sono segnalate con maggiore frequenza e la ricerca può essere salvata, in modo da monitorare eventuali problemi di sicurezza. L'UMC ha fatto da tempo una scelta di trasparenza, cosicché i dati di **VigiBase** non sono riservati agli addetti ai lavori, ma sono accessibili a tutti, attraverso **VigiAccess**. I visitatori possono consultare il sito per vedere se sono presenti reazioni avverse per un determinato farmaco o sostanza. È, naturalmente, necessario utilizzare delle cautele, nella valutazione dei dati: in primo luogo, i dati sono raccolti dai singoli paesi e trasmessi a UMC e ci possono essere differenze nella loro affidabilità e completezza, sulle quali il Centro di Uppsala non ha potere di controllo. La raccolta dei dati può essere eterogenea anche a causa, per esempio, di differenze nelle politiche e nelle normative nazionali. Bisogna anche tener presente che il *database* non può essere considerato un registro sistematico di tutte le ADR verificate o possibili e che il volume delle segnalazioni di sospette ADR per un determinato prodotto può essere influenzato da numerosi fattori, tra cui la vastità dell'uso, la notorietà e la natura della reazione. Altro limite dei dati è che non si conosce il numero dei pazienti esposti ad un determinato farmaco, di conseguenza non è possibile calcolare la frequenza delle ADR. Per questi ed altri motivi, l'interpretazione dei dati, in particolare il confronto tra medicinali diversi, può essere fuorviante. Le informazioni su sospette ADR non vanno interpretate nel senso che il farmaco in questione, o un determinato principio attivo, non è sicuro e che causa generalmente le reazioni avverse osservate. Ogni conclusione riguardo il profilo rischio/beneficio di un medicinale richiede un'attenta valutazione scientifica di tutti i dati disponibili e si aggiunga che il saldo tra rischio e beneficio, per un determinato medicinale, varia anche da paziente a paziente. Se un paziente sospetta di avere una reazione avversa ad un farmaco (o vaccino) è, comunque, bene che non interrompa o cambi la terapia di sua iniziativa, ma chieda consiglio al suo medico curante.

Europa

EudraVigilance è la rete europea per la gestione e l'analisi delle informazioni sulle reazioni avverse ai farmaci, che sono stati autorizzati o che sono oggetto di studio attraverso *trial* clinici, nell'Area Economica Europea. Dal 22 novembre 2017, l'**Agenzia Europea dei Medicinali** (*European Medicines Agency – EMA*), che gestisce il sistema, ha lanciato una nuova versione del *database Eudravigilance*, con capacità rinforzate. Le aumentate funzionalità del *database* permetteranno di rilevare con maggiore tempestività le nuove questioni di sicurezza, cosa che renderà possibile una più rapida azione a tutela della Salute Pubblica. Le capacità e le prestazioni del sistema sono state rafforzate per poter soddisfare numeri crescenti di utenti e maggiori volumi di segnalazioni, tenendo anche conto del futuro impatto della nuova normativa di Farmacovigilanza, che promuove la segnalazione di sospette ADR da parte dei cittadini. È stata aumentata anche la trasparenza, permettendo un più ampio e semplificato accesso ai dati della segnalazione, sia agli operatori sanitari che al pubblico generale (con diversi livelli di accesso) attraverso il portale **adrreports.eu**, l'interfaccia pubblica del *database EudraVigilance*.

Italia

Il **sistema RAM**: report Reazioni Avverse dei Medicinali.

Dal luglio 2017, l'**Agenzia Italiana del Farmaco** (AIFA) ha reso disponibile, sul suo portale istituzionale, un sistema di accesso *online* ai dati delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il *database* italiano per la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR. Il sistema RAM consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale.

Come leggere i dati

È bene tener presente che si tratta di sospette reazioni avverse, cioè di eventi clinici osservati in seguito all'uso di un farmaco (o vaccino), ma non necessariamente causati da esso. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse costituiscono un'importante fonte di informazioni, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di farmaci e vaccini. Per questo, l'AIFA incoraggia gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa.

Le informazioni sui rischi associati ai medicinali provengono dalle segnalazioni spontanee, da studi clinici ed epidemiologici, dalla letteratura scientifica pubblicata e dai rapporti inviati dalle aziende farmaceutiche. Solo approfondite valutazioni scientifiche di tutti i dati disponibili consentono di trarre conclusioni fondate sui reali rischi e benefici.

Come funziona il sistema RAM

La ricerca può essere effettuata per nome commerciale del medicinale o per nome del principio attivo (o delle associazioni di principi attivi) indicati come sospetti nella segnalazione, selezionabili da un menù a tendina a destra in alto nella schermata iniziale.

I risultati della ricerca sono, quindi, visualizzati in cinque schermate:

1. la prima fornisce il numero totale di segnalazioni registrate nella RNF suddivise per anno;
2. la seconda schermata fornisce il numero e la percentuale di segnalazioni per livello di gravità;
3. la terza il numero e la percentuale di segnalazioni per sesso e fascia di età dei soggetti che hanno manifestato la reazione avversa;
4. la quarta il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate per apparato o organo interessato (SOC – *System Organ Classification*);
5. la quinta il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate in maniera più dettagliata (PT – *Preferred Term*).

Il totale delle reazioni avverse può essere \geq al totale delle segnalazioni in quanto all'interno di ciascuna segnalazione è possibile descrivere una o più reazioni avverse.

Maria Vittoria Sanna