



Secondo Corso Regionale di Farmacovigilanza

Problemi di sicurezza all'esame dell'AIFA e dell'EMA

Dott.ssa Carmela Santuccio

AIFA - Ufficio Farmacovigilanza

Bologna 5 Dicembre 2008



Ruoli e competenze in farmacovigilanza: AIFA

Continuo monitoraggio del profilo di sicurezza dei farmaci disponibili sul proprio territorio ed adozione di misure necessarie,

Identificazione e valutazione dei segnali di allarme, valutazioni di rischio/beneficio;

Valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza

Monitoraggio del rispetto degli obblighi di FV da parte delle aziende

Condivisione con gli altri Stati Membri e con l'Agencia Europea dei dati di farmacovigilanza

Adozione misure necessarie e verifica dell'impatto



Ruoli e competenze in farmacovigilanza: EMEA

Coordinamento della supervisione dei medicinali autorizzati in Europa e rilascio di pareri sulle misure necessarie per assicurarne un uso sicuro

CHMP (con Pharmacovigilance Working Party) valuta le evidenze e formula opinioni su questioni di sicurezza dei prodotti centralizzati e su prodotti sottoposti a procedura di arbitrato

Pharmacovigilance Working Party fornisce, a richiesta degli Stati Membri o del CHMP, consulenza sulla sicurezza dei medicinali e sulle indagini delle reazioni avverse, per identificare, valutare e gestire i rischi con raccomandazioni su azioni armonizzate e sincronizzate



Le fonti dei dati

I data base delle segnalazioni(RNF, Eudravigilance)

La rete europea (PhVWP, MSs)

Le Aziende (PSUR e comunicazioni)

La letteratura scientifica

La sperimentazione clinica

I registri (di patologia, per farmaco, per categoria)

Altri organismi

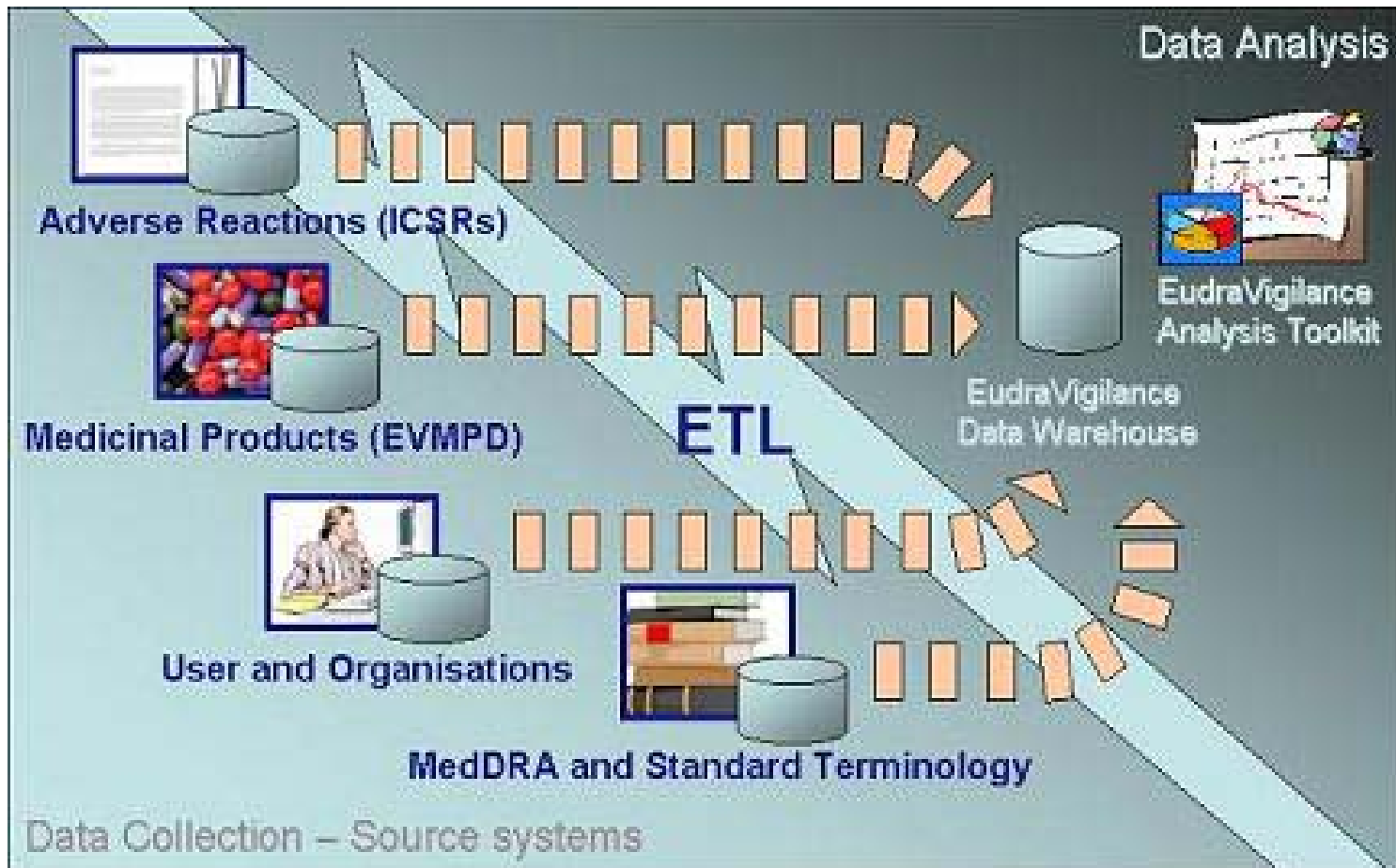


EUDRAVIGILANCE

Network europeo per il trattamento dei dati e la gestione di un data base centralizzato delle segnalazioni di reazioni avverse ai medicinali autorizzati nell'UE

Attraverso il sistema EV le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTs) vengono trasmesse, elaborate ed archiviate in un unico data base con la possibilità di condivisione simultanea delle informazioni di sicurezza e di identificazione precoce dei segnali di allarme

Eudravigilance Data Analysis System





- Il sistema permette di analizzare i dati delle reazioni avverse con metodi statistici per identificare potenziali problemi di sicurezza, in particolare i segnali di disproporzionalità Signals of Disproportionate Reporting (SDR)
- Dopo la loro identificazione i SDRs vanno valutati qualitativamente (es. completezza di dati presenza di duplicati etc) e clinicamente (anche in relazione al nesso di causalità)
- Dopo questa fase un SDR può essere considerato un segnale

Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system



Rilevazione dei segnali per prodotti registrati con procedura centralizzata (CAPs)

monitoraggio intensivo

monitoraggio di routine

Dopo l'analisi dei report in caso di segnale potenziale, viene redatto un documento descrittivo che si invia a PTL, Rapporteur e Co Rapporteur, discussione del segnale al PhVWP ed al CHMP

Proposta di estensione di rilevazione dei segnali per prodotti non centralizzati.

Fase pilota in corso di avviamento



Percorso nazionale

- **Rapporto di valutazione**
- **Sottocommissione di Farmacovigilanza**
- **CTS**
- **Stati Membri ed Agenzia**
- **Implementazione azione**

Percorso Europeo

- **Rapporto valutazione (MS, RMS o Rapporteur)**
- **Pharmacovigilance Working Party**
- **Più opzioni con coinvolgimento a seconda dei casi di**
CHMP/CE/MSs
CHMP/CMD/ MSs
CMD/MSs

Implementazione azione



Valutazione al Pharmacovigilance Working Party
L'odg delle riunioni mensili

Tour de Table: questioni di sicurezza nuove

Argomenti richiesti del CHMP

Argomenti richiesti dagli Stati Membri

Lineeguida

Questioni organizzative, regolatorie e metodologiche



ESEMPI RECENTI



Tour de Table: questioni di sicurezza nuove

Anticorpi monoclonali e casi di PML (DE)

Considerati i casi di PML recentemente riportati con alcuni anticorpi monoclonali, si ritiene di dover procedere ad una revisione delle conoscenze scientifiche sulla PML , includendo anche un'analisi dei dati di Eudravigilance, al fine di una possibile minimizzazione del rischio.

Oxatomide e rischio di overdose nei bambini (IT).

Eliminazione delle indicazioni pediatriche dalle confezioni in compresse, inserimento di un black box warning e distribuzione di una Nota Informativa

Tacrolimus ed errori di terapia (IE)

E' stata predisposta una comunicazione a seguito di alcuni casi di errori dovuti a confusione tra due prodotti contenenti tacrolimus Prograf (a rilascio immediato) e Advagraf (a rilascio prolungato). L'errore ha portato alla somministrazioni di dosi non corrette e comparsa di reazioni incluso il rigetto acuto dell'organo trapiantato



Anticorpi monoclonali e casi di PML (DE)

Patologia demielinizzante del SNC spesso ad esito fatale

Attivazione di un poliomavirus JC

Fattori di rischio: immunodefecienze, immunosoppressione

Manifestazioni cliniche: alterazioni comportamentali, disturbi del visus, disfunzioni motorie e compromissione cognitiva, disturbi della coordinazione motoria, forte debolezza, emiparesi, deficit sensoriali, vertigini, crisi convulsive

**Indagini: nessun fattore predittivo di riattivazione del virus
ricerca con PCR del virus nel liquor
risonanza magnetica**

Azioni: sospensione dell'immunosoppressore ed interventi terapeutici



Anticorpi monoclonali e casi di PML

Natalizumab: 4 casi (sclerosi multipla)

Rituximab :76 casi (69 indicazioni oncologiche, 5 patologie autoimmuni, 1 anemia emolitica, 1 indicazione non riportata)

Efalizumab: 1 caso accertato (psoriasi a placche), 1 caso sospetto

Potenziale rischio di favorire lo sviluppo di PML per tutti gli anticorpi che distruggono o inibiscono i linfociti T

Rischi per altri anticorpi monoclonali?



Argomenti richiesti del CHMP

Bifosfonati e seconda revisione di classe per l'osteonecrosi (DK)

- 1.2005 prima revisione di classe
- 2.Segnalazione per 7 dei 9 bifosfonati (es.ac.tiludronico e ac.neridronico)
- 3.Trend in aumento per acido alendronico e acido clodronico

2008 seconda revisione di classe

- a)Confermati i fattori di rischio + due (fumo e malattie periodontali)
- b)Localizzazione mandibola
- c)Frequente irreversibilità nei pz. oncologici
- d)Apparente efficacia misure preventive

Questioni aperte

- I.Patogenesi dell'osteonecrosi
- II.Criteri diagnostici (unanimità)
- III.Misure preventive e raccomandazioni evidence based
- IV.Uso dei bifosfonati nei bambini



Argomenti richiesti del CHMP

Bifosfonati e fratture atipiche da stress (UK)

Due lavori pubblicati nel 2008 hanno evidenziato una possibile associazione tra trattamento con acido alendronico ed aumentato rischio di frattura da stress atipica.

Frattura **femorale subtrocanterica** presumibilmente dovuta all'alterato turn-over del metabolismo dell'osso indotto dall'uso prolungato del farmaco (5 anni) .

Ipotesi:

1. Riduzione quantità di osso e alterazione architettura
2. Riduzione della forza intrinseca dell'osso
3. Inibizione della guarigione di danni microscopici

Fattori di rischio : attività fisica insolitamente elevata (nei soggetti giovani), scarsa massa ossea , deficit di vitamina D, carico o esercizio insolitamente elevato)

Intervento regolatorio in Australia

Luglio 2008 iniziale discussione a livello europeo su acido alendronico e successivamente richiesti dati ai titolari di tutti i bifosfonati.

Novembre 2008: conferma dell'evidenza di rischio per acido clodronico; assenza di evidenze per altri bifosfonati (*limitazioni di uso, di dati a lungo termine, effetto specifico e non di classe?*)

Approfondimenti a gennaio 2009



Argomenti richiesti del CHMP

Bifosfonati e fibrillazione atriale(UK/SE)

Revisione iniziale: dei bifosfonati e fibrillazione atriale per una possibile associazione emersa da un clinical trial di donne in post menopausa trattate per osteoporosi con ac.zolendronico una volta all'anno x 3 anni.

Trend verso un incremento di rischio, rispetto a placebo, osservato anche in uno studio con alendronato.

Conclusa la revisione di classe:

- evidenziato in un trial clinico un maggior numero di eventi per l'acido pamidronico rispetto all'acido zoledronico.
- sospettato un rischio per ac. alendronico. Per tale motivo è stata effettuata una metanalisi di tutti i trials clinici.

Novembre 2008: Non è emerso nessun rischio di FA o flutter atriale e nessun rischio di aritmie cardiache, accidenti cerebrovascolari non emorragici o scompenso cardiaco (patologie spesso collegate alla FA).

Poiché la popolazione studiata nei trials clinici non riflette pienamente le caratteristiche della popolazione trattata nella pratica clinica, sono necessari ulteriori dati



Argomenti richiesti dagli Stati Membri

Antipsicotici: incremento del rischio di mortalità nei pazienti trattati per psicosi correlata alla demenza (UK)

UK ha presentato un AR su due grandi studi osservazionali che hanno utilizzato un database canadese. I risultati di questi studi hanno indotto l'FDA a giugno ad inserire un black box warning per tutti gli antipsicotici convenzionali in cui si sottolinea l'aumento del rischio di mortalità nei pazienti anziani trattati per psicosi correlata a demenza. Il PhVWP è stata ravvisata la necessità di warning all'SPC e di diffondere l'informazione anche perché in alcuni stati questi farmaci vengono utilizzati off label.

Parere del CHMP rilasciato a novembre 2008



Valutazioni concluse e piani di implementazione



Ibuprofene interazione tra ibuprofene e basse dosi di aspirina. Modifica stampati

- Sulla base di dati sperimentali l'effetto cardioprotettivo dell'aspirina può essere attutito dalla co-somministrazione di ibuprofene.
- I testi per modificare gli stampati (sez. 4.5, 5.1, FI) sono già stati approvati dal PhVWP.
- Il report approvato dal PhVWP è stato mandato il 27 giugno al CMD per facilitare l'implementazione (FI aggiornati entro il 30 marzo 2009).
- Nella seduta di luglio il CMD ha deciso di rimandare di un mese la timetable.



- Carbamazepina:** associazione tra HLA –B* 1502 e rischio di sindrome di Stevens-Johnson (SJ) e necrosi epidermica
- Alcuni studi hanno mostrato una forte associazione tra la presenza dell'allele HLA-B* 1502 e l'induzione di sindrome di SJ in pazienti cinesi o asiatici
 - Il PhVWP ha proposto di aggiornare la sez. 4.2 e 4.4 inserendo raccomandazioni sull'opportunità di screenare pazienti di origine asiatica per l'allele HLA-B* 1502.
 - I brand leader contattati dal PhVWP hanno accettato le modifiche proposte.
 - A giugno il report con le proposte modifiche ed il piano di implementazione sono stati finalizzati dal Ph (FI aggiornati entro il 30 marzo 2009).
 - Il report finale è stato mandato al CMD il 27 giugno.
 - Nella seduta di luglio il CMD ha deciso di spostare di un mese la timetable per allinearsi a quella decisa per gli antiepilettici.



Piani di implementazione delle modifiche stampati concordati con CMD e CHMP

- **Farmaci antiipertensivi (ACE inibitori e sartani): implementazione delle raccomandazioni per l'uso in gravidanza e in allattamento.**

Si è conclusa la discussione e sono stati approvati i testi definitivi per la modifica stampati.

Sarà rimossa la controindicazione assoluta in gravidanza e allattamento (par.4.3).

Sarà mantenuta la controindicazione nel II e III trimestre di gravidanza. Sarà inserita una raccomandazione (par.4.4, 4.6) di evitarne l'uso nel primo trimestre.

Per l'allattamento, poiché per alcuni ACE inibitori e sartani non ci sono dati concreti per mantenere la controindicazione, questa sarà eliminata (par.4.3) ma sarà inserito un testo al par..4.6 per raccomandare un trattamento alternativo. Per altri ACE inibitori, di cui si conoscono dati di farmacinetica, andranno inserite raccomandazioni per evitarli in donne che allattano i bambini prematuri (par.4.6) e i dati sul passaggio nel latte (par. 5.2).



Antiepilettici: rischio di suicidabilità

- A seguito della revisione effettuata da UK è emerso che non è opportuno avere informazioni diverse nei RCP dei vari prodotti.
- Ai margini della riunione di giugno del PHVWP si è tenuto un incontro con le Aziende.
- Un feedback sull'incontro ed un AR sui commenti delle Aziende è stato dato a luglio.
- Si è deciso di implementare la variazione a partire dal 15 settembre 2008 e di pubblicare una comunicazione sul sito web del CMD e delle agenzie nazionali il 28/7/2008.

About [CMD\(h\)](#)

[CMD\(h\) composition](#)

[CMD\(h\) Sub-groups](#)

[Statistics](#)

[MRFG \(1995-2005\)](#)

[Procedural Guidance](#)

[CMD\(h\)-Referrals](#)

[Pharmacovigilance](#)

**PhVWP
recommendations**

[Paediatric](#)

[DataAssessment](#)

[Product Information](#)

[Templates](#)

[Advice from \[CMD\\(h\\)\]\(#\)](#)

[Press Releases](#)

[Calendar](#)

[Questions & Answers](#)


[Contact Form](#)

[Contact Points](#)

[What's new history](#)

Antidepressants and suicidal thoughts and behaviour


 [Antidepressants PhVWP Recommendations for wording in SPC and PL](#) (20.85 kb)
January 2008

 [Antidepressants - Pharmacovigilance Working Party - Report](#) (450.88 kb)
January 2008

ACE inhibitors & Angiotensin II receptor antagonists (AIIRAs) in pregnancy

 [ACE inhibitors & Angiotensin II receptor antagonists \(AIIRAs\) in pregnancy - PhVWP recommended SPC wording](#) (39.08 kb)
January 2008

Antiepileptics and suicidal behaviour

 [Key statement on Antiepileptic Medicines & the risk of suicidal thoughts and behaviour](#) (15.83 kb)
July 2008

 [Agreed wording for SPC & Package Leaflet - Antiepileptics](#) (12.02 kb)
July 2008

 [Questions & Answers - Antiepileptic medicines: risks of suicidal thoughts and behaviour](#) (16.3 kb)
July 2008

Carbamazepine related Stevens Johnson Syndrome and association with HLA-B*1502

 [Agreed wording for SPC & Package Leaflet](#) (9.33 kb)
July 2008

Ibuprofen and low dose aspirin interaction

 [Agreed wording for SPC and Package Leaflet](#) (15.79 kb)
September 2008

Bisphosphonates and Atrial fibrillation

 [PhVWP recommended wording for SPC & PL](#) (8.78 kb)
October 2008



Via della Sierra Nevada, 60 - 00144 - ROMA - tel. 06 5978401

- Servizi
- Mappa del sito

Aziende farmaceutiche | Medici-operatori

04/12/2008

Ricerca Cerca

Homepage | Registrazione e Farmacovigilanza | Attualità

Ricerca Avanzata

- L'Agenzia
- Normativa di riferimento
- Primo Piano
- Attualità
- Area Stampa
- Attività Editoriale
- La comunicazione

Registrazione e Farmacovigilanza

- Attualità
- Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)
- Procedure Comunitarie
- Farmacovigilanza

Aree di attività

- Affari Amministrativi
- Registrazione e Farmacovigilanza
- Produzione e Controllo
- Informazione, Sperimentazione e Ricerca
- Prezzi Rimborso e Mercato
- Assessment europeo e Rapporti con EMEA

Uffici di Staff

- Centro Studi
- Assicurazione della qualità delle procedure
- Coordinamento organi collegiali

- Terapie cellulari
- Medicinali e stupefacenti
- Links



Elementi: 41 - 50 di 92

Anni: 2008 2007 2006 2005 2004

Pagine: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

07 agosto 2008

Nota Informativa Importante su Caelyx® (doxorubicina cloridrato in liposomi pegilati)

Ritiro dai mercati europei ed extra europei relativo a due lotti n° 0721635(10ml) e 0724274 (25 ml) di Caelyx in quanto hanno evidenziato un contenuto di doxorubicina incapsulata inferiore rispetto a quella dichiarata.

Nota Informativa Importante RCP

06 agosto 2008

Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo - aggiornamento n° 10

Disponibile l'elenco aggiornato dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo comprendente medicinali di recente autorizzazione e farmaci orfani. Per i farmaci riportati nell'elenco del monitoraggio intensivo e per tutti i vaccini si richiede che vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse, anche le non gravi attese.

Farmaci monitoraggio intensivo per ATC
farmaci monitoraggio intensivo per Specialità Medicinale

04 agosto 2008

Nota Informativa Importante su Certican® (everolimus) 0.25 mg compresse

Ritiro dal mercato di due lotti (S0004 e S0005) della specialità medicinale Certican® (everolimus) 0.25 mg compresse dispersibili

Nota Informativa Importante

29 luglio 2008

Comunicato del CMD(h) sui farmaci antiepilettici

Informazioni EMEA su rischi connessi all'utilizzo di farmaci antiepilettici

Comunicato del CMD(h)
FAQ

29 luglio 2008

Nota Informativa Importante sui medicinali a base di fenilefrina ad uso oftalmico

In seguito alle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, insorte in bambini, correlate all'uso del collirio Visumidiatic fenilefrina®, a base dell'associazione fenilefrina al 10% e tropicamide, si ricorda che i medicinali a base di fenilefrina per uso oftalmico con una concentrazione superiore al 2,5 % sono controindicati nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Nota Informativa Importante



Problemi di sicurezza trattati in AIFA

Problemi provenienti dal monitoraggio quotidiano delle segnalazioni

Problemi sollevati da centri antiveleno, associazioni di consumatori

Problemi provenienti da altri Stati Membri o dal PhWP

Analisi dei segnali



Esempi di problemi di sicurezza trattati in AIFA

Problemi provenienti dalle segnalazioni spontanee nazionali

- Morupar
- Cefaclor
- Decongestionanti nasali:controindicazione all'uso nei bambini
- Raccomandazione sull'uso del Peridon
- Antiemetici
- Fenilefrina
- Oxatomide

Problemi sollevati dai CAV

Rischio di sovradosaggio da paracetamolo nei bambini

Problema proveniente da altri Stati Membri o dal PhWP

Nimesulide

Isotretinoina



Fenilefrina

2008 Tre segnalazioni di ADRs gravi in bambini al collirio Visumidriatic fenilefrina[®], a base dell'associazione tropicamide + fenilefrina.

Codice segnalazione	Data insorgenza	Età	Sesso	Gravità	Descrizione	Esito
80895	15/01/2008	4 anni	M	grave-ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	crisi ipertensiva	risoluzione completa
81047	14/01/2008	4 anni	M	grave-ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	crisi ipertensiva	risoluzione completa
82969	19/03/2008	5 anni	F	grave-pericolo di vita	edema polmonare acuto, ipertensione aggravata	risoluzione completa



Fenilefrina

APPROFONDIMENTO:

Rete: altre due segnalazioni di reazioni di altro tipo

SPC: Composizione quali-quantitativa del collirio (100 ml) in principi attivi: tropicamide 500 mg; fenilefrina cloridrato 10 g (concentrazione pari al 10%)

Sezione 5.3 relativa agli effetti indesiderati viene riportato: “...*Nei bambini e negli anziani si possono avere reazioni psicotiche, disturbi del comportamento, collasso cardiocircolatorio*”.

PSUR: autorizzata soltanto in Italia dal 1984 per *la midriasi per esame del fondo oculare, diagnosi dei vizi di rifrazione, iriti, iridociclitì e uveiti*.

Letteratura: 1) riportati casi di aritmia, ipertensione edema polmonare associate a fenilefrina in bambini; 2) la dose di fenilefrina raccomandata in età pediatrica per l'induzione della midriasi per esami oftalmoscopici è pari al 2,5%.

CONCLUSIONI:

Pubblicazione raccomandazione

Modifica stampati: controindicazione < 12 anni

Nota Informativa Importante

Comunicazione in Europa



Oxatomide

Da maggio 2008 tre casi gravi di reazioni avverse a oxatomide in bambini < 5 anni (in due sovradosaggio)

Reazioni: *spasmo muscolare, sopore, afasia, disturbi della deambulazione con trauma cranico, allungamento del tratto QT.*

Rete altre cinque segnalazioni di ADR gravi (coma, convulsioni, spasmo clonico, cecità temporanea, rigidità mascellare, sonnolenza, trombocitopenia) in bambini; 4 a dosaggi terapeutici ed 1 sovradosaggi

PSUR e Revisione dati popolazione pediatrica: disproporzionalità nella popolazione < 5 anni per sintomi extrapiramidali, disturbi della coscienza, overdose e tossicità

Studio caso controllo ISS: problemi neurologici in 34 bambini che avevano assunto oxatomide



Oxatomide

Conclusioni:

Modifica stampati

Modifica denominazione per le tre formulazioni orali autorizzate

Nota Informativa Importante

Diffusione informazione in EU



Nimesulide

Revisione dati di epatotossicità condotta dal CHMP a seguito della sospensione in Irlanda a maggio 2007

I° parere CHMP a settembre 2007

II° parere CHMP a giugno 2008

Valutazioni nazionali:

Revisione dati nazionali e contributo al dibattito europeo (commenti agli ARs e partecipazione alle riunioni)

Monitoraggio continuo di segnalazioni

Modifica del regime di fornitura con passaggio a RNR

Diffusione delle informazioni e degli aggiornamenti (sito web, BIF, Reazioni)

Gli strumenti cartacei utilizzati per informare

bollettino
d'informazioni
sui farmaci

112

15 NOVEMBRE 2007

FARMACOVIGILANZA

Nimesulide ed epatopatie

Background

La nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo indicato per il trattamento del dolore acuto, della dismenorrea primaria e per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa. È disponibile solo su prescrizione medica.

Il 15 maggio 2007, l'Agenzia del Farmaco Irlandese ha deciso di sospendere immediatamente la commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide. Tale decisione è stata presa a seguito della segnalazione da parte della National Liver Transplant Unit dell'ospedale St. Vincent di sei casi di insufficienza epatica grave che hanno richiesto il trapianto di fegato e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia irlandese. La stessa Agenzia ha anche richiesto una rivalutazione del profilo di sicurezza della nimesulide al Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). La sicurezza della nimesulide relativamente al rischio di epatotossicità era stata già rivalutata dal CHMP ad aprile 2002.

All'epoca il CHMP concluse che il profilo beneficio/rischio della nimesulide rimaneva positivo purché venissero modificate le raccomandazioni d'uso. Questa conclusione fu sostenuta dalla Commissione Europea che pubblicò la decisione legalmente vincolante ad aprile 2004 e le informazioni del prodotto furono modificate per controindicare il suo uso in pazienti con insufficienza epatica e per includere avvertenze sul rischio di epatiti, epatiti fulminanti (inclusi casi fatali), ittero e colestasi e per limitare la dose oraria giornaliera a un massimo di 200 mg/die.

A seguito della sospensione da parte dell'Irlanda, è stata avviata una nuova procedura di referenza durante la quale tutti i dati disponibili, inclusi eventuali dati aggiuntivi provenienti dai Centri trapianti degli Stati Membri, verranno rivisti dal CHMP che esprimerà la propria opinione sul mantenimento in commercio, o su una sospensione o revoca della nimesulide, nella riunione di luglio.

FARMACOVIGILANZA

217

15 NOVEMBRE 2007

Nimesulide: l'AIFA introduce ulteriori limitazioni della dispensazione

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha modificato la classificazione del regime di fornitura dei medicinali contenenti nimesulide con il passaggio della dispensazione da ricetta ripetibile a ricetta utilizzabile una sola volta¹, dopo l'opinione espressa dal Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sul mantenimento in commercio dei farmaci contenenti nimesulide. L'EMA ha deciso anche misure di limitazione della durata di trattamento e di modifica degli stampati, che sono in attesa della decisione vincolante per tutti gli Stati Europei da parte della Commissione Europea.

Tale azione è finalizzata a limitare l'esposizione dei pazienti scoraggiando fenomeni di uso improprio e/o abuso del medicinale, soprattutto nei casi in cui i sintomi presentati possono essere trattati con farmaci da banco. Contestualmente, l'intervento dell'AIFA lascia la disponibilità della quota di consumo privato di circa il 34%². Questo aumento del consumo privato si è accentuato con la comparsa dei generici e il concomitante calo del prezzo. Tenendo conto che la nimesulide non deve essere somministrata a pazienti sofferenti di epatopatie, a coloro che assumono altri farmaci epatotossici e a chi ha una storia di potus, è legittimo il sospetto che questo uso così esteso (10 milioni di utilizzatori nel 2006) possa interessare anche persone a rischio.

Inoltre, l'andamento temporale dei consumi di nimesulide mostra

una peculiarità rispetto ad altri Fans e ai coxib. Nella figura 1 è riportato il numero delle confezioni vendute, per mese, di nimesulide confrontato con il numero delle confezioni di coxib e degli altri Fans a partire dal gennaio del 2000. Si può notare che la nimesulide ha subito una flessione delle vendite ad aprile 2002, epoca del primo referral europeo conseguente alla sospensione della commercializzazione in Irlanda. Qualche mese dopo tale flessione era rientrata e, a parte limitate riduzioni osservate nei mesi di agosto quando in generale diminuisce il consumo dei farmaci, il consumo di nimesulide ha mostrato un progressivo e costante trend in aumento fino al giugno 2007, mese successivo alla sospensione in Irlanda e all'attivazione della seconda procedura di rivalutazione a livello europeo. Da allora il consumo di nimesulide si è attestato intorno a valori ridotti di circa il 40% rispetto ai consumi dei corrispondenti mesi dell'anno precedente.

Diverso è stato l'andamento dei consumi di coxib: introdotti sul mercato a metà del 2000, hanno subito un notevole incremento fino a raggiungere un plateau nel giro di qualche mese. Il 30 settembre del 2004 è stato ritirato dal mercato mondiale il rofecoxib e nei mesi successivi sono stati adottati diversi interventi regolatori per altri coxib³. Le confezioni vendute di questi farmaci, che nel maggio 2004 erano pari a 1.143.048, hanno subito un progressivo calo nei mesi successivi e si sono stabilizzate intorno alle 300.000 confezioni mensili, con incremento del consumo degli altri Fans, che non ha compensato completamente la riduzione d'uso dei coxib.

A partire dal 2005 si è verificata una stabilizzazione dei consumi (figura 2); in questo caso si notano per tutte e tre le serie alcuni mesi con riduzione di utilizzo (per lo più corrispondenti ai mesi di agosto e dicembre) fino al calo di giugno 2007 della nimesulide, che è continuato nei mesi successivi.

“L'AIFA ha modificato la classificazione del regime di fornitura dei medicinali contenenti nimesulide”

RE I DATI ITALIANI

Il quadro italiano dopo la sospensione della nimesulide in Irlanda

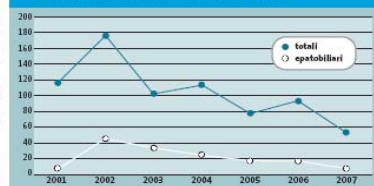
LA PREMessa IRLANDESE

Il 15 maggio 2007, l'Agenzia del farmaco irlandese ha deciso di sospendere la commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide. Tale decisione è stata presa a seguito della segnalazione da parte della National Liver Transplant Unit dell'ospedale St Vincent di Dublino di 6 casi di insufficienza epatica grave che hanno richiesto il trapianto di fegato e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia irlandese. La stessa Agenzia ha anche richiesto una rivalutazione del profilo di sicurezza della nimesulide al Comitato per i medicinali a uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea del farmaco (EMA). Gli stati membri stanno collaborando nel fornire tutta la documentazione disponibile al fine di consentire la valutazione e la successiva emanazione di una opinione nei prossimi mesi.

LE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE IN ITALIA

La nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo disponibile solo su prescrizione medica indicato per il trattamento del dolore acuto, della dismenorrea primaria e per il trattamento sintomatico dell'artrosi dolorosa; autoriz-

DISTRIBUZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE TOTALI ED EPATOBILIARI PER ANNO DI INSORGENZA



zato dal 1985 è l'antinfiammatorio più utilizzato in Italia.

A seguito della sospensione del farmaco in Irlanda sono state analizzate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse alla nimesulide presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza. Tra il primo gennaio 2001 e il 17 maggio 2007 risultano presenti 738 segnalazioni di sospette reazioni

SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA NIMESULIDE (2001-2007)

Classe sistemico-organica	Decessi	Gravi	Non gravi	Non indicato	Totale (%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3	164	118	72	357 (48,4)
Patologie gastrointestinali	6	76	40	26	148 (20,1)
Patologie epatobiliari	9	70	10	13	102 (13,8)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	2	15	18	20	55 (7,5)
Esami diagnostici	0	17	7	13	37 (5,0)
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	30	1	4	36 (4,9)
Patologie del sistema nervoso	2	11	13	8	34 (4,6)
Patologie renali e urinarie	5	17	6	6	34 (4,6)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2	15	5	10	32 (4,3)
Patologie vascolari	2	7	6	3	18 (2,4)
Disturbi del sistema immunitario	0	10	3	3	16 (2,2)
Patologie dell'occhio	0	1	4	6	11 (1,5)
Disturbi psichiatrici	0	2	3	1	6 (0,8)
Patologie cardiache	0	4	4	2	10 (1,4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0	4	4	9 (1,2)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0	4	2	1	7 (0,9)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	0	3	2	5 (0,7)
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	2	1	0	3 (0,4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	1	1	3 (0,4)
Infezioni e infestazioni	0	0	0	2	2 (0,3)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0	1	0	0	1 (0,1)
Traumatismi, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	0	0	1 (0,1)
TOTALE	19 (2,6%)	360 (48,8%)	211 (28,6%)	148 (20,1%)	738 (100)

AIFA

NIMESULIDE

Gli strumenti web utilizzati per informare



The screenshot shows the homepage of the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). The header includes the AIFA logo and the text "Via della Sierra Nevada, 60 - 00144 - ROMA - tel. 06 5978401". Below the header, there are navigation links for "Aziende farmaceutiche" and "Medici-operatori". The main content area is titled "Elementi: 21 - 30 di 73" and features two news items. The first item, dated "1 ottobre 2007", is titled "Viracept - revoca della sospensione dal commercio" and discusses the revocation of the suspension of Viracept (nelfinavir) by the European Commission. The second item, dated "21 settembre 2007", is titled "Nimesulide: l'EMA raccomanda restrizioni d'uso" and discusses the EMA's recommendation for restrictions on the use of nimesulide. The left sidebar contains a menu with categories such as "L'Agenzia", "Normativa di riferimento", "Primo Piano", "Attualità", "Area Stampa", "Attività Editoriale", "La comunicazione", "Aree di attività", "Affari Amministrativi", "Registrazione e Farmacovigilanza", "Produzione e Controllo", "Informazione, Sperimentazione e Ricerca", "Prezzi Rimborso e Mercato", "Assessment europeo e Rapporti con EMA", "Uffici di Staff", "Centro Studi", and "Assicurazione della qualità".



Via della Sierra Nevada, 60 - 00144 - ROMA - tel. 06 5978401



The cover of the "ReA" bulletin is shown. It features the AIFA logo and the text "N. 18 - 22 OTTOBRE 2007". The main title is "ReA REAZIONI" and the subtitle is "bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA". The issue number and date are "numero 18" and "22 ott 2007".

numero 18 - 22 ottobre 2007

In questo numero:
Ricetta non ripetibile per la **nimesulide**
Glitazoni sotto esame
I medici non sanno il **prezzo dei farmaci**

1 Nimesulide solo con ricetta non ripetibile

La Commissione tecnico scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco ha emanato un provvedimento restrittivo, in corso di pubblicazione sulla *Gazzetta ufficiale*, per la dispensazione dei farmaci a base di nimesulide. In particolare, nella riunione di ottobre 2007, la Commissione ha stabilito che la nimesulide sarà dispensabile dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta (RNR, ricetta non ripetibile) e non più con una ricetta ripetibile (RR) come accadeva ora.

La decisione è stata presa a ulteriore tutela della salute dei cittadini, per scoraggiare fenomeni di uso improprio o di abuso del medicinale specie nei casi i cui sintomi possono essere trattati con un farmaco da banco.

L'AIFA confida in particolare nella responsabilità dei farmacisti che dovranno ritirare e conservare la ricetta RNR per sei mesi e non dovranno dispensare il farmaco in altra modalità. Ricorda inoltre che il trattamento non deve mai superare i 15 giorni e deve essere il più breve possibile.

In pratica

L'uso razionale della nimesulide potrà essere ottenuto non solo con l'introduzione della ricetta non ripetibile ma attraverso il comportamento responsabile di medici, farmacisti, pazienti e aziende produttrici. Solo attraverso la consapevolezza e il comportamento responsabile dei singoli soggetti si potrà ridurre l'uso improprio di nimesulide.

Per saperne di più
[Nimesulide e d. epatotossicità, BIF 2007\(3\):112-6.](#)
[Il quadro italiano dopo la sospensione della nimesulide in Irlanda, ReA 2007\(4\):7-8.](#)
[Alternative terapeutiche alla nimesulide.](#)



A vertical navigation menu with the following items: "Che cos'è?", "Versione stampabile", "Archivio", "Comitato di redazione", "Voglio ricevere «Reazioni» cartaceo", "Scheda di segnalazione", "Invia un commento", "Progetto ECCE", and "cerca in questa newsletter:" with a search input field.



Analisi dei segnali a livello nazionale

Ricerca semestrale dei segnali condotta con i centri regionali di FV

Modalità semiautomatica : esportazione preliminare dei dati

Raggruppamento farmaci per PA e reazioni per PT

Individuazione coppie farmaco ed evento

Misura della loro disproporzionalità

Verifica qualitativa dell'ipotetico segnale

Se confermato, approfondimento del segnale

Rapporto di valutazione



Conclusioni

EMA: coordinamento delle attività di FV a livello comunitario indipendentemente dalla fonte del problema e dalla tipologia di medicinale

AIFA: monitoraggio della sicurezza dei medicinali disponibili sul territorio nazionale ed azioni necessarie

Costante attività di condivisione di dati ed informazioni

Tendenza ad armonizzazione e sincronizzazione degli interventi

Criticità da superare