

EMEA - AIFA

FANS

**Aggiornamento Sui Farmaci Antinfiammatori
Non Steroidei Non Selettivi**

	AIFA 17 Ottobre 2005
	AIFA 27 Giugno 2005
	EMEA 17 Ottobre 2005
	EMEA 17 Ottobre 2005



Tutti i Diritti Riservati

ALLEGATO

Elementi chiave per i FANS non-selettivi adottati dal CHMP durante la riunione di Ottobre 2005

Le modifiche riportate nel documento “Elementi chiave” saranno introdotte a seguito di specifico provvedimento adottato dall’AIFA. La presente pubblicazione ha scopo unicamente informativo.

SICUREZZA GASTROINTESTINALE DEI FANS

Sezione 4.3 Controindicazioni

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi, o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più distinti episodi di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Sezione 4.4 Avvertenze Speciali e opportune precauzioni di impiego

L’uso di “*nome di fantasia*” in concomitanza di FANS inibitori selettivi della COX-2 dovrebbe essere evitato.

Effetti indesiderati possono essere minimizzati con l’uso della dose minima efficace per la più breve possibile durata di trattamento che occorre per controllare i sintomi.

Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza delle reazioni avverse ai FANS specialmente emorragia e perforazioni gastrointestinali che possono essere fatali (vedi sezione 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali, sono state riportate con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con aumentate dosi di FANS, in pazienti con una storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L’uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti, e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5).

Pazienti con una storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l’aspirina (vedi sezione 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono “*nome di fantasia*” il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8 – effetti indesiderati).

Sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Sezione 4.8 Effetti indesiderati

Gastrointestinale: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4- speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

SICUREZZA CARDIOVASCOLARE DEI FANS

Sezione 4.3 Controindicazioni

Grave insufficienza cardiaca.

Sezione 4.4 Avvertenze Speciali e opportune precauzioni di impiego

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione alla terapia con FANS sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Sezione 4.8 Effetti indesiderati

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

SICUREZZA CUTANEA DEI FANS

Sezione 4.4 Avvertenze Speciali e opportune precauzioni di impiego

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il

primo mese di trattamento. “*Nome di fantasia*” deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Sezione 4.8 Effetti indesiderati

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens – Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

COMUNICATO STAMPA EMEA del 27 giugno 2005

L'AGENZIA EUROPEA DEL FARMACO CONCLUDE L' AZIONE REGOLATORIA SUI COX 2 INIBITORI

A conclusione del processo di revisione della classe di farmaci Cox 2 inibitori l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione della specialità medicinale Bextra (valdecoxib) e l'introduzione di **nuove Controindicazioni e Avvertenze** per gli altri farmaci appartenenti alla classe dei Cox 2 inibitori che rimangono disponibili nell'Unione Europea. Queste ulteriori misure si aggiungono a quelle adottate nello scorso mese di Febbraio 2005.

I Cox 2 inibitori fanno parte di una più ampia classe di farmaci denominati antinfiammatori non steroidei (FANS) il cui profilo di sicurezza sarà ora rivalutato.

Nella sua riunione del 20-23 giugno il Comitato per i farmaci umani (CHMP) dell'EMA ha stabilito che a causa del rischio cardiovascolare si sono rese necessarie ulteriori Avvertenze e Controindicazioni per tutti i Cox 2 inibitori ed ha concluso che l'ulteriore rischio di reazioni cutanee gravi e potenzialmente fatali associato all'uso di Bextra (valdecoxib) supera i benefici terapeutici di questo farmaco.

La sospensione della commercializzazione di Bextra sarà rivalutata entro un anno.

In questo arco di tempo la Pfizer ha l'opportunità di raccogliere e fornire ulteriori dati di sicurezza affinché il CHMP possa prendere in considerazione la possibile reintroduzione del prodotto nell'Unione Europea. Su richiesta dell'EMA, la Pfizer ha accettato, nell'aprile 2005, il ritiro volontario del prodotto dal mercato nell'Unione europea.

Per gli altri Cox 2 inibitori (celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib¹, e parecoxib) il CHMP ha concordato che i dati disponibili mostrano un aumento del rischio di reazioni avverse cardiovascolari. Il CHMP ha confermato le conclusioni già raggiunte nel febbraio 2005 di una associazione tra durata e dose di somministrazione e la probabilità di presentare tali reazioni cardiovascolari. Il Comitato ha altresì confermato il rischio di comparsa di gravi reazioni cutanee.

A conclusione di questa rivalutazione il CHMP raccomanda di inserire nelle informazioni che accompagnano questa specialità medicinali (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) le seguenti Controindicazioni e Precauzioni d'Uso:

- Nel paragrafo Controindicazioni deve essere riportato che i Cox 2 inibitori non devono essere somministrati ai pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica e/o da malattie cerebrovascolari (stroke) né a pazienti con malattia arteriosa periferica.
- Il paragrafo Avvertenze deve essere rinforzato per ricordare ai medici di usare la massima cautela nella prescrizione dei Cox 2 inibitori a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache quali ipertensione, iperlipidemia (alti livelli di colesterolo) diabete e abitudine al fumo.
- A causa della associazione tra rischio cardiovascolare ed esposizione ai Cox 2 inibitori, i medici sono invitati a somministrare la più bassa dose efficace e per la durata di trattamento più breve possibile.
- Ulteriori avvertenze o rafforzamento di quelle già presenti, per i medici e per i pazienti, si riferiscono alla possibile occorrenza di reazioni di ipersensibilità e di rare, ma gravi e talvolta fatali, reazioni cutanee.

¹ Il lumiracoxib è attualmente autorizzato solo nel Regno Unito, ma non è ancora in commercio.

Nella maggior parte dei casi queste si presentano nel primo mese di trattamento; e i medici devono considerare che i pazienti con storia clinica di allergia ai farmaci possono presentare un rischio maggiore.

Il CHMP ha concluso che, se prescritti nel rispetto di queste ulteriori controindicazioni e Precauzioni d'Uso, il bilancio rischio/beneficio dei Cox 2 inibitori, rimane favorevole. In aggiunta agli studi clinici già in corso, il CHMP enfatizza l'importanza di un continuo ed attento monitoraggio e di una accurata valutazione della sicurezza cardiovascolare e delle reazioni cutanee da parte delle aziende titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio dei Cox 2 inibitori nella Unione Europea (Merck Sharp & Dohme, Novartis e Pfizer).

Durante la procedura di revisione il CHMP ha valutato i dati di sicurezza relativi ai Cox 2 inibitori nei confronti di alcuni FANS convenzionali.

Sulla base di questi dati, e facendo seguito ad una specifica richiesta della Commissione Europea, il CHMP ha ora deciso di procedere alla rivalutazione del profilo di sicurezza dei FANS e verificare l'eventuale necessità di ulteriori azioni regolatorie.

Questo fa seguito ad una revisione sulla sicurezza dei più comuni e più utilizzati FANS già iniziata dal suo gruppo di esperti di Farmacovigilanza, il PhVWP (Pharmacovigilance Working Party).

Non è chiaro se i rischi evidenziati per i Cox 2 inibitori si possano estendere anche ai FANS convenzionali. In attesa di qualsiasi raccomandazione futura, i medici ed i pazienti dovrebbero rispettare attentamente le informazioni presenti (RCP e Foglietto Illustrativo) che già accompagnano i FANS convenzionali (sia quelli ottenibili solo dopo presentazione di ricetta medica sia quelli acquistabili in farmacia senza prescrizione, o prodotti da banco) ed i Cox 2 inibitori.

In caso di dubbi o interrogativi, il paziente è invitato a consultare il proprio medico e/o farmacista.



London, 17 October 2005
Doc. Ref. EMEA/300095/2005

Questions and Answers on the EMEA review of cardiovascular and gastrointestinal safety and serious skin reactions with non-selective NSAIDs

What is the main conclusion of the EMEA on the safety of non-selective NSAIDs?

The European Medicines Agency has finalised its review of non-selective NSAIDs and has concluded, on the basis of the data reviewed, that there are no new concerns regarding cardiovascular and gastrointestinal safety and serious skin reactions for this class of medicinal products.

What recommendations is the CHMP making?

The CHMP noted that information for patients and healthcare professionals varies for the different non-selective NSAIDs already approved by the Member States across the European Union. The Committee recommended that key elements of the product information be made consistent across the EU to ensure that patients and healthcare providers everywhere are given the same safety information about these products regarding contraindications, warnings and precautions for use, interactions with other medicines and undesirable effects.

The Committee's recommendations are not based on new information, but reflect a common position on safety aspects of these medicines that are already well known among doctors and pharmacists in the EU.

What are NSAIDs?

NSAIDs are non-steroidal anti-inflammatory drugs. They have been available on the market for many years and are important in the treatment of arthritis and other painful conditions. There are two types of NSAIDs: the older, conventional 'non-selective' NSAIDs, and 'selective' NSAIDs (COX-2 inhibitors), which have become available more recently.

Why was the review of non-selective NSAIDs carried out?

Concerns were raised regarding the safety of non-selective NSAIDs following recent investigations into the risk of cardiovascular events (including heart attacks and strokes) and skin reactions with COX-2 inhibitors. The review of COX-2 inhibitors was finalised in June 2005 and the advice published at that time remains valid (See [Question and Answer document](#) on the EMEA website). When the CHMP reviewed the safety data for the COX-2 inhibitors, it compared them to data for non-selective NSAIDs. This suggested that there was also a need to review the safety of non-selective NSAIDs. This review of the cardiovascular, gastrointestinal and skin safety of non-selective NSAIDs started in June 2005 at the request of the European Commission.

Which non-selective NSAIDs and what data were reviewed?

The systemic prescription (oral and injectable) formulations of the following non-selective NSAIDs were reviewed: diclofenac, etodolac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide and piroxicam. As part of the review of cardiovascular and gastrointestinal safety and serious skin reactions, the Committee looked at a variety of data sources, including epidemiological, clinical-trial and post-marketing-surveillance data.

Are there any further steps?

As for any medicinal product marketed in the European Union, NSAIDs are being continuously monitored and if there are any concerns impacting on the benefit-risk balance, appropriate actions will be taken.

What are the general recommendations on NSAIDs for patients and prescribers?

- Doctors and patients should closely follow the up-to-date product information for non-selective NSAIDs (whether they are prescription or over-the-counter products). They should use the lowest effective dose for the shortest possible duration of treatment to control symptoms.
- Doctors should prescribe on the basis of the overall safety profiles of non-selective NSAIDs, as set out in product information, and on the basis of individual risk factors.
- Patients who have concerns or questions should talk to their doctor or pharmacist at a routine appointment.



Key elements for the summaries of product characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005

GASTROINTESTINAL SAFETY OF NSAIDS

Section 4.3 Contraindications

History of gastrointestinal bleeding or perforation, related to previous NSAIDs therapy.

Active, or history of recurrent peptic ulcer/haemorrhage (two or more distinct episodes of proven ulceration or bleeding).

Section 4.4 Special warnings and precautions for use

The use of <Invented name> with concomitant NSAIDs including cyclooxygenase-2 selective inhibitors should be avoided.

Undesirable effects may be minimised by using the minimum effective dose for the shortest duration necessary to control symptoms.

Elderly: The elderly have an increased frequency of adverse reactions to NSAIDs especially gastrointestinal bleeding and perforation which may be fatal (See section 4.2).

Gastrointestinal bleeding, ulceration and perforation: GI bleeding, ulceration or perforation, which can be fatal, has been reported with all NSAIDs at anytime during treatment, with or without warning symptoms or a previous history of serious GI events.

The risk of GI bleeding, ulceration or perforation is higher with increasing NSAID doses, in patients with a history of ulcer, particularly if complicated with haemorrhage or perforation (See section 4.3), and in the elderly. These patients should commence treatment on the lowest dose available. Combination therapy with protective agents (e.g. misoprostol or proton pump inhibitors) should be considered for these patients, and also for patients requiring concomitant low dose aspirin, or other drugs likely to increase gastrointestinal risk (See below and 4.5).

Patients with a history of GI toxicity, particularly when elderly, should report any unusual abdominal symptoms (especially GI bleeding) particularly in the initial stages of treatment.

Caution should be advised in patients receiving concomitant medications which could increase the risk of ulceration or bleeding, such as oral corticosteroids, anticoagulants such as warfarin, selective serotonin-reuptake inhibitors or anti-platelet agents such as aspirin (See section 4.5).

When GI bleeding or ulceration occurs in patients receiving <Invented name>, the treatment should be withdrawn.

NSAIDs should be given with care to patients with a history of gastrointestinal disease (ulcerative colitis, Crohn's disease) as their condition may be exacerbated (See section 4.8 – undesirable effects).

Section 4.5 Interactions with other medicaments and other forms of interaction

Corticosteroids: increased risk of gastrointestinal ulceration or bleeding (See section 4.4)

Anti-coagulants: NSAIDs may enhance the effects of anti-coagulants, such as warfarin (See section 4.4).

Anti-platelet agents and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): increased risk of gastrointestinal bleeding (See section 4.4).

Section 4.8 Undesirable effects

Gastrointestinal: The most commonly observed adverse events are gastrointestinal in nature. Peptic ulcers, perforation or GI bleeding, sometimes fatal, particularly in the elderly, may occur (See section 4.4). Nausea, vomiting, diarrhoea, flatulence, constipation, dyspepsia, abdominal pain, melaena, haematemesis, ulcerative stomatitis, exacerbation of colitis and Crohn's disease (See section 4.4 - Special warnings and precautions for use) have been reported following administration. Less frequently, gastritis has been observed.

CARDIOVASCULAR SAFETY OF NSAIDS

Section 4.3 Contraindications

Severe heart failure

Section 4.4 Special warnings and precautions for use

Caution is required in patients with a history of hypertension and/or heart failure as fluid retention and oedema have been reported in association with NSAID therapy.

Section 4.8 Undesirable effects

Oedema, hypertension and cardiac failure have been reported in association with NSAID treatment.

SKIN REACTIONS OF NSAIDS

Section 4.4 Special warnings and precautions for use

Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely in association with the use of NSAIDs (see 4.8). Patients appear to be at highest risk of these reactions early in the course of therapy, the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first month of treatment. <Invented name> should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

Section 4.8 Undesirable effects

Bullous reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (very rare).

Accessi GioFil



Accesso Clienti

Accesso Aziendale (IP)

Accesso Sponsors

Accesso Libero



Copyright GioFil srl