



Agenzia Italiana del Farmaco

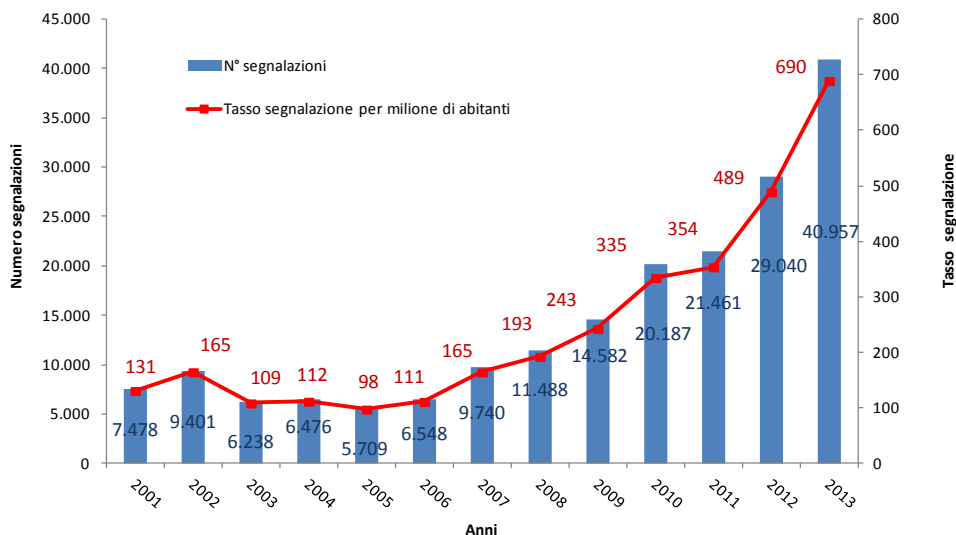
AIFA

**Andamento delle segnalazioni di
sospette reazioni avverse in Italia dal
2001 al 2013**

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che raccoglie le segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse da medicinali, tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2013 sono state registrate in totale 202.204 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Escludendo le segnalazioni provenienti da casi pubblicati nella letteratura scientifica, il totale si riduce a 189.305. Nella descrizione ed analisi di seguito riportata le segnalazioni da letteratura sono escluse perché esse contengono molti duplicati visto che la loro registrazione nella RNF è un obbligo per tutte le aziende farmaceutiche titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.

Nel 2013 il numero di segnalazioni inserite nella RNF è stato pari a 40.957, equivalente a un tasso di 690 segnalazioni per milione di abitanti (figura 8.2.1), risultato superiore a quello di altri Paesi Europei con una forte tradizione nella Farmacovigilanza e al gold standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui un tasso di segnalazione di almeno 300 segnalazioni per milione di abitanti equivale a un efficiente sistema di Farmacovigilanza in grado di identificare tempestivamente i segnali di allarme conseguenti all'uso dei medicinali.

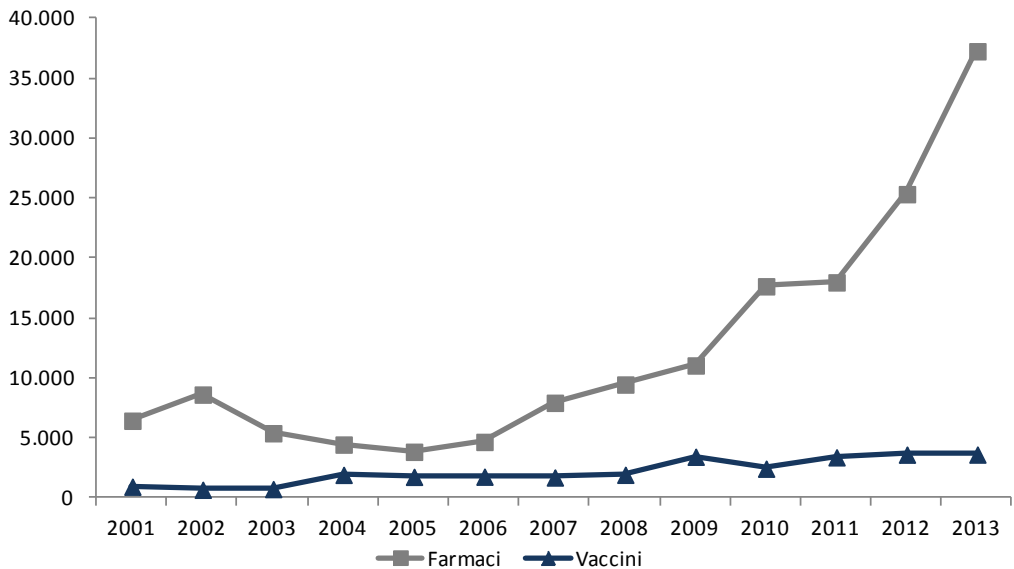
Figura 8.2.1. Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2013)



L'aumento delle segnalazioni è stato osservato principalmente per i farmaci diversi dai vaccini (+47%), mentre è stato registrato un andamento pressoché stabile per le segnalazioni da vaccini con un incremento dello +0,2%, a fronte di un incremento complessivo delle segnalazioni del +41%.

Ad ogni modo le due situazioni sono molto diverse: per quanto riguarda i farmaci l'incremento delle segnalazioni è continuo e a tratti molto consistente; per i vaccini si è registrato un picco di segnalazioni nel 2009 collegato alla pandemia e una nuova forte risalita nel 2011 (Figura 8.2.2).

Figura 8.2.2. Andamento delle segnalazioni (numero assoluto) da vaccini vs altri farmaci (Periodo 2001-2013)

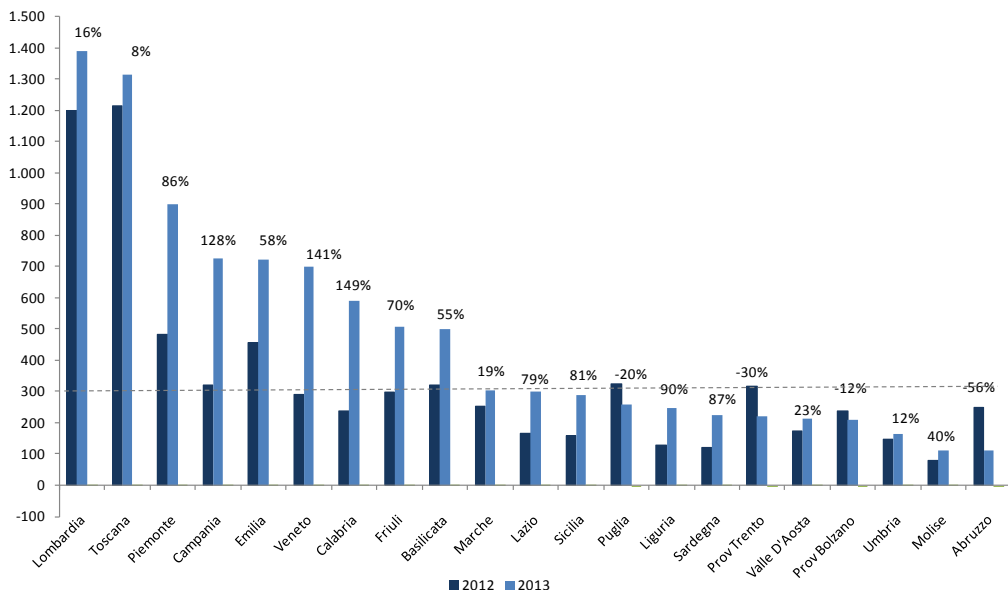


L'incremento delle segnalazioni nel corso dell'ultimo decennio può essere associato a vari fattori tra loro interconnessi, quali una maggiore consapevolezza e sensibilità verso la Farmacovigilanza, l'attivazione di progetti di Farmacovigilanza attiva e, soprattutto nell'ultimo anno, alla nuova definizione di ADR che include anche gli errori terapeutici e gli usi non conformi a quanto autorizzato.

La crescita della Farmacovigilanza ha interessato quasi tutte le Regioni, ad esclusione di Puglia (-20%), Abruzzo (-56%), Provincia Autonoma di Trento (-30%) e Provincia Autonoma di Bolzano (-12%). Rispetto al 2012 gli incrementi più consistenti sono stati registrati in Campania (+128%), in Veneto (+141%) e in Calabria (+149%).

Più della metà delle Regioni nel 2013 ha un tasso di segnalazione per milione di abitanti superiore o pari al gold standard. Lombardia e Toscana, che hanno raggiunto nel 2013 rispettivamente 1.387 e 1.316 segnalazioni per milioni di abitante, sono le Regioni con il più alto tasso di segnalazione, mentre la Regione con il più basso tasso di segnalazione è l'Abruzzo, il cui valore (109) è ben al di sotto del gold standard comunemente definito (Figura 8.2.3). Le segnalazioni provenienti dalla Regione Lombardia e Toscana rappresentano il 45% delle segnalazioni complessive.

Figura 8.2.3. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti e variazione percentuale negli anni 2012 e 2013



Analogamente al 2012, circa un terzo (31%) delle segnalazioni del 2013 è stato definito come grave, in larga parte perché è stato provocato o allungato il ricovero ospedaliero. È stato osservato rispetto all'anno precedente un incremento delle segnalazioni relative ad altre condizioni clinicamente rilevanti, che hanno rappresentato il 26% delle segnalazioni gravi rispetto al 14% dell'anno precedente (Tabella 8.2.1).

Tabella 8.2.1. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto) per gravità negli anni 2012-2013

Gravità della segnalazione	2012		2013	
	N.	%	N.	%
Segnalazioni totali	29.040	100%	40.957	100%
Non Grave	20.913	72%	28.225	69%
Grave	8.127	28%	12.732	31%
Ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione	6.014	74%	8.284	65%
Altra condizione clinicamente rilevante	1.139	14%	3.253	26%
Pericolo di vita	638	8%	784	6%
Decesso	194	2%	251	2%
Invalidità grave o permanente	134	2%	153	1%
Anomalie congenite/deficit del neonato	8	0%	7	0%

La distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità (Tabella 8.2.2) non è risultata omogenea nel territorio nazionale; vi sono infatti alcune Regioni (Sardegna ed Umbria) in cui il 40% ed oltre delle segnalazioni è rappresentato da quelle gravi, mentre in altre la percentuale di segnalazioni gravi è molto ridotta (6% in Basilicata).

Tabella 8.2.2. Distribuzione regionale (numero assoluto) delle segnalazioni per livello di gravità negli anni 2012-2013

Regione	Totale (N.)		% Gravi*	
	2012	2013	2012	2013
Piemonte	2.102	3.917	29%	32%
Valle d'Aosta	22	27	27%	30%
Lombardia	11.638	13.458	32%	38%
P.A. Bolzano	119	105	16%	23%
P.A. Trento	166	116	27%	22%
Veneto	1.408	3.391	22%	25%
Friuli V.G.	364	619	16%	21%
Liguria	203	385	24%	21%
Emilia R.	1.983	3.132	32%	35%
Toscana	4.448	4.824	21%	25%
Umbria	129	145	34%	44%
Marche	392	466	22%	26%
Lazio	920	1.645	26%	29%
Abruzzo	324	143	31%	34%
Molise	25	35	40%	31%
Campania	1.838	4.192	32%	25%
Puglia	1.317	1.053	18%	19%
Basilicata	186	288	5%	6%
Calabria	462	1.152	20%	31%
Sicilia	797	1.445	35%	33%
Sardegna	197	369	37%	40%
Non definite	0	49	0%	55%
Italia	29.040	40.957	28%	31%

*calcolato sul totale delle segnalazioni

Oltre la metà delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri (52%), seguono quelle dai farmacisti (16%) e dagli specialisti (9%). Ancora basse le segnalazioni dai medici di medicina generale che nel 2013 rappresentano una percentuale (7%) ancora più ridotta rispetto a quella dell'anno precedente (8%).

Aumentano le segnalazioni provenienti da tutte le fonti ad esclusione di quelle provenienti dai segnalatori che sono stati identificati con la voce "altro," corrispondenti principalmente ai medici operanti nei distretti vaccinali, che hanno registrato una riduzione del -14%; tale riduzione è coerente con l'andamento registrato per le segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccini.

Negli anni si è osservato un crescente e consistente aumento delle segnalazioni provenienti dai farmacisti. L'aumento delle segnalazioni dai farmacisti è certamente positivo, ma va visto anche alla luce dei progetti di Farmacovigilanza attiva messi in atto negli ultimi anni. La maggior parte delle segnalazioni proviene da farmacisti ospedalieri coinvolti in progetti di Farmacovigilanza attiva.

È stato registrato un notevole incremento (+729%) delle segnalazioni provenienti dalle aziende farmaceutiche, dovuto alla previsione normativa che stabilisce che le aziende debbono eseguire regolarmente lo screening di internet o digital media per la ricerca di potenziali segnalazioni di sospette reazioni avverse da notificare successivamente alle Autorità Regolatorie.

Particolarmente interessante è anche l'aumento delle segnalazioni provenienti dai pazienti (+268%) da ricondurre principalmente ad un progetto di Farmacovigilanza a livello multi regionale, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e rivolto ai pazienti con lo scopo di facilitare e aumentare la consapevolezza della segnalazione spontanea; le Regioni in cui è stato attivato questo progetto hanno registrato i più consistenti incrementi nelle segnalazioni da parte dei pazienti. Tali risultati confermano che l'attività di Farmacovigilanza necessita di una continua stimolazione (Tabella 8.2.3).

Tabella 8.2.3. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale) per provenienza negli anni 2012 e 2013

Fonte	2012		2013		Δ% 2013-2012
	N.	%	N.	%	
Medico ospedaliero	16.444	57%	21.365	52%	30
Farmacista	4.035	14%	6.493	16%	61
Specialista	2.150	7%	3.655	9%	70
Medico di medicina generale	2.417	8%	3.039	7%	26
Paziente	628	2%	2.313	6%	268
Altro	2.051	7%	1.769	4%	-14
Infermiere	711	2%	1.181	3%	66
Pediatra di libera scelta	379	1%	438	1%	16
Azienda farmaceutica	45	0%	373	1%	729
Centro anti-veleno	159	1%	303	1%	91
Dentista	13	0%	16	0%	23
Forze armate	8	0%	10	0%	25
Non specificato	0	0%	2	0%	
Totale	29.040	100%	40.957	100%	41

Escludendo i vaccini che complessivamente rappresentano circa il 7% dei medicinali per i quali è stata fatta una segnalazione di sospetta reazione avversa, il maggior numero di segnalazioni nel 2013 è a carico dei farmaci appartenenti alla classe ATC degli antineoplastici (18%), degli antimicrobici (16%), del sistema nervoso centrale (15%), del

sangue (12%), del cardiovascolare (9%) e del sistema muscolo scheletrico (8%). L'elevato numero delle segnalazioni da antineoplastici è da ricollegare, oltre che all'elevata tossicità di questi medicinali, anche all'istituzione dei Registri di monitoraggio dell'AIFA che impongono agli operatori sanitari la registrazione dei dati clinici e di sicurezza conseguenti alla terapia.

È stato registrato un aumento del numero di segnalazioni per tutte le categorie dei medicinali. Nel complesso è opportuno precisare che nel confronto tra le diverse classi ATC degli incrementi delle segnalazioni del 2013, rispetto a quelle nel 2012, occorre tenere in considerazione le modifiche normative in materia di farmacovigilanza, che prevede l'inclusione anche delle segnalazioni dirette provenienti dai pazienti e quelle provenienti dalle aziende farmaceutiche, per gli usi *off-label*.

Prendendo in considerazione le sole categorie terapeutiche di farmaci per i quali nel 2013 sono state effettuate più di 1.000 segnalazioni, l'aumento maggiore si registra per quelli appartenenti al sistema cardiovascolare (Tabella 8.2.4).

Tabella 8.2.4. Distribuzione delle segnalazioni* (numero assoluto di segnalazione e incidenza percentuale) per categoria ATC negli anni 2012 e 2013

ATC (I livello)	Descrizione ATC	2012		2013		Δ% 2013-2012
		N.	%	N.	%	
L	Antineoplastici e immunomodulatori	6.631	24%	7.263	18%	10
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	4.266	16%	6.397	16%	50
N	Sistema nervoso centrale	3.367	12%	5.893	15%	75
B	Sangue ed organi emopoietici	3.080	11%	5.004	12%	62
C	Sistema cardiovascolare	2.091	8%	3.756	9%	80
M	Sistema muscolo-scheletrico	2.200	8%	3.122	8%	42
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	1.396	5%	2.056	5%	79
V	Vari	1.156	4%	1.447	4%	47
R	Sistema respiratorio	515	2%	717	2%	25
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	329	1%	674	2%	39
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	374	1%	659	2%	105
S	Organi di senso	114	0%	192	0%	76
D	Dermatologici	117	0%	172	0%	68
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	70	0%	93	0%	47
	ATC non definito	1.535	6%	2.750	7%	33
	Totale	27.241	100%	40.195	100%	48

*Sono escluse le segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccini

Le reazioni avverse più segnalate sono quelle cutanee, seguite da quelle relative alle patologie gastrointestinali, alle condizioni generali e da quelle del sistema nervoso (Tabella 8.2.5). Gli altri organi e sistemi sono stati coinvolti con una percentuale inferiore al 10%. I principi attivi per cui è stato ricevuto il maggior numero di segnalazioni sono il warfarin, l'acido acetilsalicilico e l'amoxicillina associato all'acido clavulanico (Tabella 8.2.6).

Tabella 8.2.5. Distribuzione delle ADR per System Organ Classes (SOCs) nel 2012-2013 (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale)

System Organ Classes (SOCs)	2012		2013		Δ% 2013-2012
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	8.552	20%	11.813	19%	38
Patologie gastrointestinali	6.007	14%	8.574	14%	43
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	6.295	15%	8.570	14%	36
Patologie del sistema nervoso	4.196	10%	5.959	10%	42
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3.091	7%	4.440	7%	44
Patologie del sistema emolinfopoietico	1.833	4%	2.689	4%	47
Disturbi psichiatrici	1.440	3%	2.634	4%	83
Patologie vascolari	1.639	4%	2.491	4%	52
Esami diagnostici	1.362	3%	2.098	3%	54
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	1.545	4%	2.082	3%	35
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1.138	3%	1.805	3%	59
Patologie cardiache	1.038	2%	1.468	2%	41
Patologie dell'occhio	862	2%	1.185	2%	37
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	545	1%	1.060	2%	94
Patologie renali e urinarie	602	1%	1.043	2%	73
Disturbi del sistema immunitario	562	1%	916	1%	63
Patologie dell'orecchio e del labirinto	574	1%	871	1%	52
Infezioni ed infestazioni	660	2%	832	1%	26
Patologie epatobiliari	329	1%	468	1%	42
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	235	1%	378	1%	61
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	103	0%	159	0%	54
Patologie endocrine	65	0%	131	0%	102
Procedure mediche e chirurgiche	32	0%	85	0%	166
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	33	0%	30	0%	-9
Patologie congenite, familiari e genetiche	34	0%	26	0%	-24
Circostanze sociali	12	0%	14	0%	17

Totale	42.784	100%	61.821	100%	44
---------------	---------------	-------------	---------------	-------------	-----------

Il totale delle ADR riportate nella tabella non corrisponde al totale delle segnalazioni (40.957) in quanto in ogni singola scheda di segnalazione possono essere registrate più ADR.

Tabella 8.2.6. Primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni nel 2013 (numero assoluto di segnalazioni)

Rank	Principio Attivo	Numero segnalazioni	Inc. %	Cum. %
1	warfarin	2.165	5,3%	5,3%
2	amoxicillina /acido clavulanico	2.126	5,2%	10,5%
3	acido acetilsalicilico	1.404	3,4%	13,9%
4	ketoprofene	840	2,1%	16,0%
5	amoxicillina	790	1,9%	17,9%
6	ibuprofene	653	1,6%	19,5%
7	levofloxacina	650	1,6%	21,1%
8	oxaliplatino	645	1,6%	22,6%
9	paracetamolo	556	1,4%	24,0%
10	paclitaxel	526	1,3%	25,3%
11	ceftriaxone	504	1,2%	26,5%
12	fluorouracile	484	1,2%	27,7%
13	iomeprolo	470	1,1%	28,8%
14	clopidogrel	452	1,1%	29,9%
15	diclofenac	451	1,1%	31,0%
16	claritromicina	429	1,0%	32,1%
17	docetaxel	414	1,0%	33,1%
18	carboplatino	403	1,0%	34,1%
19	ciprofloxacina	397	1,0%	35,1%
20	furosemide	350	0,9%	35,9%
21	paracetamolo/codeina	350	0,9%	36,8%
22	nimesulide	341	0,8%	37,6%
23	gemcitabina	330	0,8%	38,4%
24	ramipril	327	0,8%	39,2%
25	insulina	307	0,7%	40,0%
26	cisplatino	304	0,7%	40,7%
27	quetiapina	294	0,7%	41,4%
28	atorvastatina	289	0,7%	42,1%
29	ciclofosfamide	286	0,7%	42,8%
30	bevacizumab	285	0,7%	43,5%
Totale Italia		40.957	100,0%	

L'AIFA, in collaborazione con i Centri Regionali di FV, ha continuato l'analisi periodica delle segnalazioni contenute non soltanto all'interno della RNF, ma anche in Eudravigilance, con particolare attenzione ai principi attivi per i quali l'Italia stessa è stata nominata Reference Member State per l'Europa.

Inoltre, nel 2013 è stata dedicata una particolare attenzione alle attività volte a garantire una maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni di Farmacovigilanza così come previsto dalle nuove disposizioni normative. Infatti, sul portale web dell'AIFA sono state

pubblicate 112 comunicazioni di sicurezza corrispondenti ad un incremento del +40% rispetto all'anno precedente.

In definitiva, la rilevante crescita delle segnalazioni registrata nel corso degli ultimi anni in Italia (+41% rispetto al 2012), dimostra che gli sforzi compiuti nell'aumentare la sensibilità nei confronti della farmacovigilanza abbiano consentito di raggiungere i risultati attesi.

Nella Tabella 8.2.7 si riportano i principali argomenti discussi dal PRAC nel corso del 2013 e le decisioni adottate in merito.

Tabella 8.2.7. Principali argomenti di Farmacovigilanza trattati dal Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) nel corso del 2013

Argomento	Background	Conclusione dell'iter regolatorio
Nicardipina e uso endovenoso	A seguito della presentazione di una domanda di autorizzazione per un medicinale generico contenente nicardipina per uso endovenoso, l'Agenzia dei medicinali del Regno Unito (HMRA) ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione del rapporto beneficio/rischio di tali medicinali. L'HMRA aveva inoltre evidenziato che le condizioni di autorizzazione di tali medicinali differivano tra i diversi Paesi dell'UE.	Il Comitato Scientifico (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali contenenti nicardipina per uso endovenoso devono essere usati solo per il trattamento dell'ipertensione acuta che costituisce un pericolo di vita e dell'ipertensione dopo intervento chirurgico. L'utilizzo per altre indicazioni non è raccomandato. E' stato inoltre raccomandato che questi medicinali devono essere somministrati solo per infusione continua in vena, sotto il controllo di uno specialista, in ospedale o all'interno di una unità di terapia intensiva.
Ticolchicoside e rischio di genotossicità	Studi preclinici hanno evidenziato che uno dei metaboliti della tiocolchicoside (SL59.0955, noto anche come M2 o 3-demetiltiocolchicina) induce aneuploidia (formazione di un numero anomalo di cromosomi durante la divisione cellulare) a concentrazioni vicine a quelle osservate nell'uomo con l'assunzione della dose orale massima raccomandata di 8 mg due volte al giorno. L'aneuploidia è stata evidenziata come fattore di rischio di teratogenicità, embriofetotossicità/aborto spontaneo, compromissione della fertilità maschile e come potenziale fattore di rischio di cancro. Il rischio è maggiore con l'esposizione a lungo termine. A seguito di tali risultati AIFA ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione della sicurezza dei medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico.	Il CHMP ha concluso che i medicinali contenenti tiocolchicoside per via sistemica non devono essere usati per il trattamento a lungo termine di condizioni croniche e il trattamento deve essere limitato a 7 giorni, per le formulazioni orali, e a 5 giorni, per quelle iniettabili. Inoltre la posologia non deve superare la dose di 8 mg ogni 12 ore, per le formulazioni orali, e di 4 mg ogni 12 ore per quelle iniettabili. Il beneficio è considerato superiore ai rischi solo se l'uso avviene secondo questi regimi terapeutici, come adiuvante nel trattamento delle contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale, in pazienti adulti e adolescenti di età superiore a 16 anni. Ticolchicoside non deve essere usato in gravidanza e durante l'allattamento, né in donne in età fertile che non adottano un adeguato metodo contraccettivo

Argomento	Background	Conclusione dell'iter regolatorio
Numeta e rischio di ipermagnesemia	<p>A seguito di segnalazioni di ipermagnesemia in neonati prematuri a cui era stato somministrato Numeta G13%E, l'Agenzia dei medicinali della Svezia ha richiesto l'avvio a livello europeo di una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio di Numeta G13%E e Numeta G16%E. Le preparazioni di Numeta sono somministrate per fornire supporto nutrizionale nei bambini che non possono essere alimentati per via orale o con un tubo di alimentazione. Esse contengono nutrienti quali glucosio, lipidi, aminoacidi ed altre importanti sostanze incluso il magnesio</p>	<p>Il Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per i medicinali di uso umano (CMDh), organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati Membri dell'Unione Europea (UE), ha adottato all'unanimità la raccomandazione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Numeta G13%E a causa del rischio di ipermagnesemia (elevati livelli ematici di magnesio). Numeta G13%E rimarrà sospeso fino a quando non sarà disponibile una preparazione riformulata. I lotti di Numeta G13 E% sono stati richiamati in tutti i Paesi UE. Per l'altra preparazione nutrizionale per via endovenosa, Numeta G16%E, utilizzata in neonati a termine e bambini fino a 2 anni, il CMDh ha convenuto che il rapporto rischio-beneficio rimane positivo, a condizione che gli operatori sanitari controllino i livelli di magnesio nel sangue dei loro pazienti prima di somministrare la preparazione e successivamente ad intervalli appropriati, in conformità con la pratica clinica di routine e le necessità cliniche del singolo paziente. Nei pazienti in cui i livelli di magnesio nel sangue sono elevati o in cui sono individuati segni di ipermagnesemia, Numeta G16%E deve essere sospeso o la velocità di infusione ridotta.</p>

Argomento	Background	Conclusione dell'iter regolatorio
Medicinali contenenti amido idrossietilico (HES) e rischio di tossicità renale	A seguito della pubblicazione di studi che mostravano un aumento del rischio di mortalità in pazienti con sepsi e un aumento del rischio di danno renale, tale da richiedere la dialisi, in pazienti in condizioni critiche dopo il trattamento con soluzioni per infusione contenenti HES, l'Agenzia dei medicinali Tedesca ha richiesto l'avvio di una revisione della sicurezza di tali medicinali	Il CMDh ha adottato a maggioranza la raccomandazione del PRAC in cui si specifica che le soluzioni HES devono essere utilizzate solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta, quando i cristalloidi in monoterapia non sono considerati sufficienti. Tali medicinali devono essere utilizzati alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo. Inoltre essi non devono più essere utilizzati per il trattamento di pazienti con sepsi, o con ustioni, o in pazienti in condizioni critiche, a causa del rischio di danno renale e di mortalità. Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo da interrompere l'infusione non appena sono raggiunti adeguati valori emodinamici. E' stata anche richiesta la conduzione di specifici studi per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.
Contraccettivi ormonali combinati (COC) e rischio di tromboembolia	A seguito di alcune preoccupazioni di rischio di tromboembolismo venoso a seguito della somministrazione di COC, l'Agenzia Regolatoria Francese ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione di sicurezza di tali medicinali	Il CHMP, in accordo con le raccomandazioni PRAC, ha concluso che i benefici dei COC continuano a superare i rischi e che il rischio di tromboembolia venosa (TEV) è basso soprattutto con i COC contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e norgestimato. Non vi è alcuna evidenza di differenze tra i COC a basso dosaggio per quanto riguarda il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA). E' stata inoltre sottolineata l'importanza di valutare attentamente i fattori di rischio individuali e di vigilare sull'eventuale insorgenza di segni e sintomi di tromboembolia.
Beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA) e rischio cardiovascolare	A seguito di alcune preoccupazioni di rischio cardiovascolare sul vantaggio terapeutico dei SABA nell'uso come tocolitici, l'Agenzia dei medicinali Ungherese ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione sull'efficacia e sulla sicurezza di tali medicinali nell'uso prolungato (più di 48 ore) della prevenzione del parto pre-termine.	Il CMDh ha adottato all'unanimità le raccomandazioni del PRAC di restringere l'uso dei SABA a breve durata d'azione. Pertanto le formulazioni orali e i suppositori dei SABA non devono essere usati in alcuna indicazione ostetrica. L'uso della via parenterale è limitato al massimo alle 48 ore e la somministrazione deve avvenire sotto la supervisione di uno specialista per l'inibizione di parto prematuro tra la 22° e la 37° settimana di gestazione. L'uso è controindicato in donne con storia di malattia cardiovascolare.

Argomento	Background	Conclusione dell'iter regolatorio
Derivati dell'ergot e rischio di fibrosi ed ergotismo	A seguito di alcuni problemi di sicurezza, riguardanti il rischio di fibrosi ed ergotismo, individuati nell'ambito di una revisione francese di farmacovigilanza con l'uso dei medicinali contenenti derivati dell'ergot, l'Agenzia dei medicinali Francese (ANSM) ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione di sicurezza.	Il CHMP ha raccomandato di limitare l'uso dei medicinali contenenti derivati dell'ergot. Essi non devono più essere usati per il trattamento di diverse condizioni che riguardano problemi di circolazione sanguigna o problemi di memoria e di sensibilità o per prevenire l'emicrania, in quanto in queste indicazioni i rischi sono maggiori dei benefici. I derivati dell'ergot possono continuare ad essere utilizzati per tutte le altre indicazioni autorizzate.
Diclofenac e rischio cardiovascolare	A seguito dei risultati della revisione europea del 2012 sui FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) che ha identificato un lieve aumento del rischio cardiovascolare con diclofenac rispetto agli altri FANS, l'Agenzia dei medicinali del Regno Unito ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione della sicurezza dei medicinali contenenti diclofenac.	Il CMDh ha adottato a maggioranza la raccomandazione del PRAC in cui è specificato che anche se i dati disponibili indicano un rischio di trombosi arteriosa associato all'uso di diclofenac, simile a quello degli inibitori selettivi della COX-2, i benefici di diclofenac superano i rischi. Diclofenac è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata (NYHA II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e malattie cerebrovascolari. In tutti i pazienti deve essere usata la dose minima efficace per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi. E' richiesta anche una attenta valutazione dei fattori individuali di rischio cardiovascolare.
Codeina e rischio di depressione respiratoria	A seguito di alcune segnalazioni di bambini che hanno sviluppato gravi effetti indesiderati o che sono deceduti dopo avere assunto codeina per alleviare il dolore, l'Agenzia dei medicinali del Regno Unito ha richiesto l'avvio a livello europeo di una revisione di sicurezza. La maggior parte dei casi si era verificata dopo rimozione chirurgica delle tonsille e delle adenoidi per apnea ostruttiva nel sonno.	Il CMDh ha adottato all'unanimità le raccomandazioni del PRAC in cui è specificato che i medicinali contenenti codeina devono essere utilizzati solo per il trattamento del dolore acuto moderato (di breve durata) in bambini al di sopra dei 12 anni di età, e solo se il dolore non può essere alleviato con altri antidolorifici come il paracetamolo o ibuprofene. La codeina non deve essere utilizzata in nessun modo in tutti i bambini (di età inferiore ai 18 anni) che si sottopongono a un intervento chirurgico per l'asportazione delle tonsille o adenoidi per il trattamento di apnea ostruttiva del sonno (frequente interruzione della respirazione durante il sonno), in quanto questi pazienti sono più suscettibili di problemi respiratori. Le informazioni sul prodotto di questi medicinali devono riportare l'avvertenza che i bambini con condizioni associate a problemi respiratori non devono usare codeina.

Argomento	Background	Conclusione dell'iter regolatorio
		<p>Il rischio di eventi avversi con codeina può valere anche per gli adulti, pertanto la codeina non deve essere somministrata in persone di ogni età che sono note per essere "metabolizzatori ultra-rapidi" né alle madri che allattano (perché la codeina può passare al neonato attraverso il latte materno).</p>