

23 September 2010

EMA/586211/2010

Avandia EMEA/H/C/000268/A20/0075

Avaglim EMEA/H/C/000675/A20/0029

Avandamet EMEA/H/C/000522/A20/0063

Domande e risposte sulla sospensione dei medicinali contenenti rosiglitazone (Avandia, Avandamet e Avaglim)

Esito della procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (EC) n. 726/2004

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato la revisione dei medicinali contenenti rosiglitazone, su richiesta della Commissione Europea, a seguito di segnalazioni di un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di rosiglitazone. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che, al momento, i benefici di rosiglitazone non superano i suoi rischi, e che l'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i medicinali contenenti rosiglitazone deve essere sospesa nell'Unione europea (UE).

La sospensione significa che, entro i prossimi mesi, Avandia, Avandamet e Avaglim non saranno più disponibili in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.

La sospensione resterà in vigore a meno che non siano forniti dati convincenti per identificare un gruppo di pazienti in cui i benefici dei medicinali superino i rischi.

Che cos'è rosiglitazone?

I medicinali contenenti rosiglitazone sono utilizzati nel diabete di tipo 2, una malattia in cui il pancreas non produce abbastanza insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue o quando il corpo non è in grado di utilizzare efficacemente l'insulina.

Sono disponibili sia compresse contenenti rosiglitazone da solo (Avandia) che compresse dove rosiglitazone è presente in associazione con altri medicinali antidiabetici, metformina cloridrato (Avandamet) e glimepiride (Avaglim).

Rosiglitazone appartiene alla classe dei "tiazolidinedioni". Queste sostanze antidiabetiche agiscono legandosi a recettori chiamati 'recettori PPAR' nei grassi, nelle cellule muscolari e nel fegato, rendendoli più sensibili all'insulina, il che significa che l'organismo utilizza al meglio l'insulina che produce.

Di conseguenza, il glucosio nel sangue si riduce e questo aiuta a controllare il diabete.

Avandia è stato autorizzato nell'Unione Europea dal 11 luglio 2000, Avandamet dal 20 ottobre 2003 e Avaglim dal 27 giugno 2006. Avandia e Avandamet sono commercializzati in tutti gli Stati membri, così come in Norvegia, Islanda e Liechtenstein. Avaglim è commercializzato in Belgio, Austria, Danimarca, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Italia, Paesi Bassi, Romania, Spagna e Svezia.

Tali medicinali sono prodotti da GlaxoSmithKline.

Perché sono stati rivisti i medicinali contenenti rosiglitazone?

Fin dalla prima autorizzazione di Avandia, rosiglitazone è stato associato a ritenzione idrica e ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca. Tale problema è stato discusso durante la valutazione iniziale di Avandia, e

l'autorizzazione concessa ha chiaramente indicato che rosiglitazone non deve essere prescritto ai pazienti con insufficienza cardiaca o con storia di insufficienza cardiaca.

Il medicinale è stato da utilizzato solo in pazienti in cui il diabete non ha risposto in modo soddisfacente al trattamento con altri farmaci antidiabetici. Inoltre, l'azienda ha accettato di effettuare ulteriori studi sul rischio cardiovascolare.

Nel corso degli anni, l'Agenzia ha tenuto sotto stretto controllo la sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti rosiglitazone, e ha esaminato i risultati degli studi sul rischio cardiovascolare effettuati dall'azienda, così come i dati provenienti da altre fonti di informazione e dalla letteratura pubblicata. Di conseguenza, l'uso di questi medicinali è stato ulteriormente limitato, con nuove avvertenze e chiare restrizioni riguardo all'uso dei medicinali in pazienti con cardiopatia ischemica (malattia del cuore causata da un'insufficiente apporto di sangue)¹.

Il numero di prescrizioni per il rosiglitazone è diminuito in modo significativo dal 2007, riflettendo la presa di coscienza dei prescrittori sui problemi di sicurezza e sulle ultime restrizioni presenti nelle informazioni dei medicinali.

Nel giugno del 2010, due ulteriori articoli scientifici si sono resi disponibili, che indicano che Avandia può essere associato ad un aumentato rischio di problemi cardiaci².

Questo ha avviato una revisione formale da parte del CHMP con lo scopo di valutare la nuova informazione e l'impatto sul rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti rosiglitazone, e di formulare un parere sulla possibilità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti rosiglitazone in tutta l'UE.

Quali dati ha rivisto il CHMP?

Il Comitato ha esaminato tutti i dati disponibili per rosiglitazone e, in particolare, le informazioni che si sono rese disponibili dopo l'ultima revisione dei medicinali (nel marzo 2010). Questi includono le nuove pubblicazioni evidenziate dalla Commissione Europea, nonché i dati provenienti dalla Food and Drugs Administration (FDA) negli Stati Uniti d'America, tra i quali sono presenti i risultati di una metanalisi.

Il CHMP ha inoltre consultato un gruppo di esperti di diabete e malattie cardiovascolari e rappresentanti dei pazienti.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Considerando i dati più recenti, il Comitato ha messo in rilievo che i dati si aggiungono alle precedenti preoccupazioni su rosiglitazone e indicano un aumento del rischio cardiovascolare.

¹ L'esito delle revisioni condotte nel 2007 e nel 2008 è disponibile nel sito web dell'EMA:

2007:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000143.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

2008:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000385.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

² Graham DJ *et al.* Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. JAMA doi:10.1001/jama.2010.920; Nissen SE *et al.* Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med doi:10.1001/archinternmed.2010.207.

Il Comitato ha rilevato che l'evidenza di questo aumentato rischio, proveniente da una varietà di fonti (studi osservazionali, pubblicazioni e studi clinici a breve termine), è tale che i benefici dei medicinali contenenti rosiglitazone non possono più superare i loro rischi.

Sulla base delle restrizioni già in atto sull'utilizzo di rosiglitazone, il Comitato non ha potuto identificare misure aggiuntive in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.

Il Comitato ha raccomandato pertanto che le autorizzazioni all'immissione in commercio siano sospese fino a quando l'azienda non sia in grado di fornire dati convincenti per identificare una popolazione di pazienti in cui i benefici clinici di medicinali contenenti rosiglitazone superino chiaramente i loro rischi.

Che cosa sta accadendo per le sperimentazioni cliniche di medicinali contenenti rosiglitazone?

La decisione di continuare o meno gli studi clinici viene assunta dai singoli Stati Membri a livello nazionale. Il CHMP è del parere che le sperimentazioni cliniche con medicinali contenenti rosiglitazone dovrebbero essere rivalutate, caso per caso per stabilire, nel contesto di tale sospensione, se gli studi devono continuare, tenendo conto della malattia e la popolazione in studio.

I pazienti attualmente arruolati in una sperimentazione clinica con rosiglitazone devono fissare un appuntamento con il medico che li ha in cura nella sperimentazione (*investigator*) per discutere il loro trattamento.

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?

I pazienti che stanno attualmente assumendo medicinali a base di rosiglitazone devono prendere un appuntamento con il proprio medico per discutere appropriati trattamenti alternativi. I medicinali contenenti rosiglitazone non saranno più disponibili in farmacia non appena la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio diventerà effettiva. Questo è previsto entro i prossimi mesi.

I pazienti non devono interrompere l'assunzione del farmaco senza avere contattato il loro medico.

I pazienti che hanno delle domande devono parlarne con il loro medico.

Quali sono le raccomandazioni per i prescrittori?

I medici devono interrompere la prescrizione di medicinali contenenti rosiglitazone. I pazienti che sono attualmente trattati con rosiglitazone devono essere rivalutati in modo tempestivo per modificare il loro trattamento.

Il Comitato non raccomanda alcuna specifica alternativa a rosiglitazone. Quando si passa ad altra terapia, i medici selezioneranno tra gli altri medicinali antidiabetici l'alternativa più appropriata in base alle esigenze del singolo paziente.

Quali sono le raccomandazioni per i farmacisti?

I farmacisti devono essere avvisati che i medicinali a base di rosiglitazone non saranno più disponibili. Essi dovranno consigliare ai pazienti che si presentano con una prescrizione di Avandia, Avandamet o Avaglim di parlare con il loro medico in modo che il loro trattamento possa essere discusso e modificato, secondo necessità.

La decisione della Commissione Europea su tale parere sarà emessa nelle prossime settimane.

Gli attuali rapporti di valutazione pubblica europea per Avandia, Avandamet e Avaglim si possono trovare sul sito dell'Agenzia [ema.europa.eu/Trova medicinale/ medicinali ad uso umano/rapporti pubblici europei di valutazione:](http://ema.europa.eu/Trova%20medicinale/)

- Avandia
- Avandamet
- Avaglim