

FARMACOVIGILANZA

Rofecoxib e rischio cardiovascolare

Dal momento del loro lancio sul mercato, i cox-2 inibitori hanno goduto di un ampio successo commerciale. Al boom prescrittivo ha contribuito in grande misura la forte pressione promozionale finalizzata a sottolineare, a parità di efficacia, la loro minore gastrolesività rispetto ai farmaci antinfiammatori steroidei (FANS) tradi-

zionali. Questo, nonostante il profilo di sicurezza dei coxib non fosse ancora chiaro e nonostante fossero apparsi da subito alcuni dubbi sulla sicurezza cardiovascolare¹.

Nella tabella vengono riportate, in forma schematica e cronologica, le evidenze accumulate sui rischi cardiovascolari associati al rofecoxib.

1999: Rofecoxib entra in commercio in USA



- Dati relativi a 5435 pazienti esposti al farmaco. La maggior parte dei pazienti aveva assunto il farmaco per meno di 6 mesi. Il confronto con il placebo era riferito ai dati relativi a 6 settimane di studio².
- Nel complesso, bassa incidenza di eventi trombotici sia nel gruppo che riceveva rofecoxib, sia in quello che riceveva placebo o FANS tradizionale².

2000: Pubblicazione dello studio VIGOR³



- I risultati hanno dimostrato una incidenza di eventi cardiovascolari ischemici più elevati tra i pazienti trattati con rofecoxib 50 mg/die rispetto ai trattati con naprossene 1000 mg/die (0,4% vs 0,1%).
- Non era chiaro se i risultati fossero dovuti all'azione protrombotica del rofecoxib o a quella cardioprotettiva del naprossene.

2000-2004: Studi epidemiologici e sorveglianza postmarketing



- Dopo l'entrata nel mercato, sono state condotte metanalisi e revisioni sistematiche per cercare di definire gli effetti cardiovascolari dei COX2 inibitori⁴⁻⁸.
- Sono state fatte varie analisi sull'effetto cardiovascolare dei coxib in fase di post-marketing e sono stati condotti trial clinici e studi osservazionali rivolti, comunque, più alla valutazione dell'efficacia che agli effetti cardiovascolari⁹⁻¹².

2004: Ritiro di Rofecoxib

- APPROVe, lo studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, ha dimostrato un aumento del rischio relativo di eventi cardiovascolari non fatali, a partire dal diciottesimo mese di trattamento continuativo nei pazienti che assumevano il rofecoxib 25 mg rispetto placebo¹³.

In seguito al ritiro del rofecoxib, è stata pubblicata una metanalisi¹⁴ che tende a dimostrare come l'aumentato rischio di infarto miocardico associato al Vioxx® fosse evidente già dai dati disponibili nel 2000 e come l'effetto cardioprotettivo del naprossene, emerso dall'analisi di studi osservazionali, fosse troppo basso (0,86 [95% IC 0,75-0,99]) per poter giustificare i risultati dello studio VIGOR.

Dall'analisi è emerso infine che non ci sono dati che supportano quanto dichiarato dalla Merck Sharp & Dohme, relativamente al fatto che il rischio cardiovascolare può comparire solo dopo 18 mesi di trattamento.

Rimangono, comunque, da chiarire ancora alcuni aspetti circa il probabile effetto di classe di questi farmaci. 

Bibliografia

1. US Food and Drug Administration Warning Letter 17 settembre 2001. Disponibile www.fda.gov/cder/warn/2001/9456.pdf (accesso verificato il 16 dicembre 2004).
2. US Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Approval package: Vioxx (Rofecoxib) Tablets. Company: Merck Research Laboratories. Application No.: 021042 & 021052. Approval date: 5/20/99. www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021042_52_Vioxx.htm (accesso verificato il 16 dicembre 2004).
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
4. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
5. Wright J. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002; 167: 1131-7.
6. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumetone). *Am J Cardiol* 2002; 89: 204-9.
7. Weir MR, Sperling RS, Reicin A, Gertz BJ. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003; 146: 591-604.
8. The Cochrane Central Register of Controlled Trials. The Cochrane Library. Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
9. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
10. Layton D, Riley J, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of rofecoxib as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 166-74.
11. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1342-53.
12. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751-6.
13. Bresalier R, Lanus A, Morton D, et al. Vioxx cardiovascular safety from the APPROVe study. www.rheumatology.org/annual/press/APPROVesession_announce.pdf (accesso verificato il 16 dicembre 2004).
14. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.

Il consumo dei Coxib in Italia

I dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) evidenziano che, a partire dal 2000 (anno dell'immissione in commercio di rofecoxib e celecoxib), tali farmaci si sono rapidamente collocati tra gli antinfiammatori più prescritti.

La figura 1 riporta l'andamento dei consumi di rofecoxib e celecoxib nel periodo gennaio 2000-luglio 2004, mostrando complessivamente un trend in crescita.

Relativamente alle singole molecole si osserva che il celecoxib è stato più prescritto rispetto al rofecoxib. Tuttavia il divario tra i consumi dei due farmaci si è andato progressivamente riducendo nel periodo in analisi, grazie ad un trend mantenutosi in crescita per rofecoxib e una lieve flessione, a partire dal 2002, nei consumi di celecoxib.

Al termine del periodo analizzato in figura 1 (luglio 2004), il consumo dei due farmaci si attestava su valori sovrapponibili, pari a 4,03 DDD 1000 ab/die per rofecoxib e 4,31 per celecoxib.

I dati relativi al 2004 confermano un considerevole aumento della prescrizione dei farmaci anti-cox2: + 32% nel periodo gennaio-settembre rispetto allo stesso periodo del 2003.

Nel corso dell'anno sono stati commercia-

lizzati altri due farmaci anti-cox2: etoricoxib, nel mese di marzo, e valdecoxib ad agosto.

La figura 2 mostra come, dopo un solo mese dall'immissione sul mercato di etoricoxib, i consumi di questo farmaco si sono attestati a livelli superiori rispetto agli altri coxib e ciò può essere probabilmente spiegato con la forte pressione promozionale effettuata per il lancio commerciale.

Sin dalla loro introduzione sul mercato, infatti, i coxib hanno avuto un notevole successo in termini di vendite, favorito in larga misura dalle intense campagne promozionali finalizzate ad enfatizzare la loro minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali. Questo nonostante il profilo di sicurezza di tali farmaci non fosse del tutto accertato e fossero apparsi alcuni dubbi sulla sicurezza cardiovascolare già prima del ritiro dal mercato del rofecoxib.

Vale la pena precisare che i dati di consumo qui illustrati, riferendosi ad un periodo precedente al verificarsi di questi ultimi eventi, non ne sono in alcun modo influenzati; sarà quindi interessante osservare l'evoluzione del fenomeno nei prossimi mesi, anche a fronte di eventuali nuove evidenze o interventi regolatori.

Figura 1 – Andamento dei consumi.

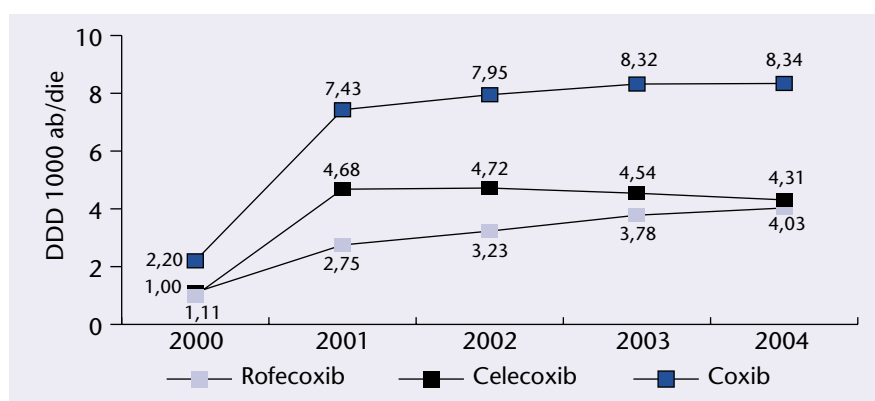
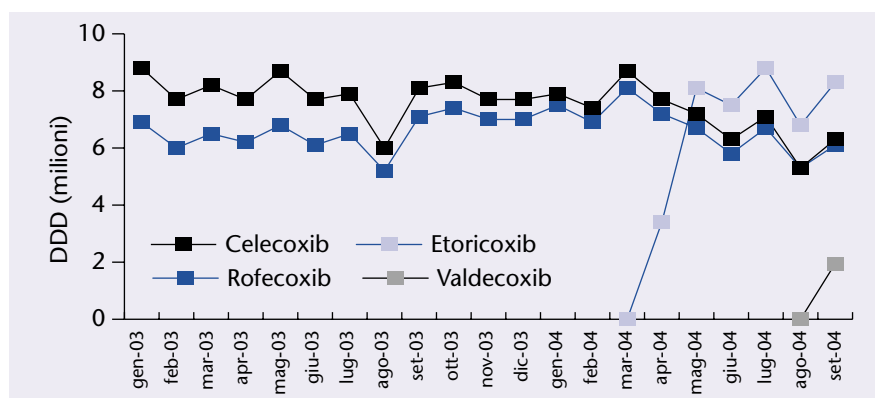


Figura 2 – Confronto andamento tra etoricoxib e gli altri coxib.



LA PAGINA DEL PAZIENTE

Rofecoxib: domande e risposte

● Quale iniziativa ha intrapreso la Ditta Merck il 30 settembre 2004?

La Ditta Merck ha annunciato il ritiro mondiale del farmaco a base di rofecoxib denominato Vioxx. In Italia il rofecoxib è commercializzato anche con altri nomi: Vioxx®, Aroflexx®, Coxsil®, Dolcoxx®, Dolostop® e Miraxx®.

● A cosa serve questo farmaco?

Il rofecoxib è un antinfiammatorio non steroideo, inibitore selettivo della Cox 2. Si tratta di un farmaco utilizzato in Italia - dietro prescrizione medica - per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide nell'adulto.

● Il ritiro è stato richiesto da qualche Agenzia Sanitaria Mondiale?

No, è stata la Ditta produttrice a decidere spontaneamente il ritiro.

● Cosa ha deciso l'AIFA?

L'AIFA ha diramato un comunicato stampa riguardo l'utilizzo dei farmaci a base di rofecoxib. Inoltre, l'AIFA ha disposto:

- il ritiro immediato dal commercio di tutte le specialità a base di rofecoxib;
- le procedure urgenti di gestione

dell'informazione attraverso il coinvolgimento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza;

- l'interruzione di tutte le sperimentazioni cliniche in corso con rofecoxib;
- l'attivazione del numero verde Farmaci-line 800571661.

● Cosa devo fare se sono in trattamento con il rofecoxib?

L'AIFA consiglia a tutti i pazienti che si trovavano in cura con rofecoxib di contattare il proprio medico per valutare un trattamento terapeutico alternativo. Ogni decisione su nuove terapie o sull'interruzione delle stesse deve essere valutata dal proprio medico curante.

● Quali sono gli effetti collaterali a livello cardiaco?

Gli ultimi studi, che hanno portato alla decisione di ritiro del farmaco dal mercato, hanno evidenziato che le specialità medicinali a base di rofecoxib possono aumentare il rischio di eventi avversi a livello cardiovascolare, come attacco cardiaco e infarto. In particolare, sulla base di un recente studio (denominato APPROVe) è stato valutato che il rischio di eventi cardiovascolari è di 3 casi ogni 400 pazienti/anno di trattamento, rispetto a placebo (sostanza non attiva).

● Quali sono gli studi su cui si basa il ritiro di questo farmaco?

La decisione della Ditta produttrice è la conseguenza dei risultati emersi da un nuovo studio clinico denominato APPROVe. Questo studio era stato disegnato per verificare l'efficacia del rofecoxib, rispetto al trattamento con placebo (sostanza non attiva), nella prevenzione delle recidive di polipi intestinali, in pazienti con anamnesi di adenoma coloretale. Questo studio, che aveva arruolato più di 2600 pazienti e aveva una durata prevista di tre anni, è stato interrotto per un aumento del rischio di eventi cardiovascolari avversi, quali attacco cardiaco e infarti, che sono stati osservati dopo 18 mesi di trattamento continuo con il rofecoxib.

● Perché questo studio non è stato interrotto prima?

Lo studio APPROVe ha cominciato ad arruolare i pazienti nel 2000. I risultati analizzati fino ad ora non avevano mostrato alcun aumento del rischio di maggiore incidenza di eventi cardiovascolari collegati all'utilizzo del rofecoxib. Il rischio di tali reazioni avverse è stato messo in luce dall'analisi degli esposti al farmaco per più di 18 mesi.



● **Al momento in cui il rofecoxib è stato messo in commercio cosa sapevano le Agenzie Sanitarie e Regolatorie in merito al rischio di eventi cardiovascolari associati all'uso di questo medicinale?**

L'ente americano Food and Drug Administration ha approvato il medicinale a base di rofecoxib nel maggio del 1999, mentre in Italia è entrato in commercio l'anno successivo. I primi risultati sulla sicurezza dell'impiego del farmaco includevano circa 5000 pazienti e non evidenziavano un aumento del rischio d'infarto del miocardio e/o attacco cardiaco. Uno studio successivo, VIGOR, effettuato con l'obiettivo di valutare gli effetti collaterali del farmaco quali ulcere allo stomaco e sanguinamento, aveva mostrato che i pazienti in terapia con rofecoxib presentavano meno ulcere e sanguinamento rispetto ad altri antinfiammatori quali il naprossene. Lo stesso studio aveva evidenziato un certo numero di eventi cardiovascolari correlati all'utilizzo del rofecoxib. A seguito di ciò, l'EMEA, l'Agenzia Europea dei Medicinali, aveva effettuato un riesame completo dei dati di sicurezza del farmaco e inserito delle avvertenze d'uso specifiche per i pazienti con storia di patologia cardiovascolare. La stessa AIFA, attraverso recenti pubblicazioni ufficiali (Bollettino d'Informazione sui Farmaci, Farmacovigilanza News), aveva aggiornato gli operatori sanitari relativamente al profilo rischio/beneficio del rofecoxib.

A seguito di ciò, la Ditta produttrice ha condotto una serie di studi a lungo termine per valutare la sicurezza del farmaco per uso cronico.

● **Quali altri farmaci appartengono alla classe del rofecoxib?**

Il rofecoxib è un inibitore selettivo delle COX 2, un farmaco antinfiammatorio non steroideo. Altri farmaci in commercio della stessa classe sono il celecoxib, il valdecoxib, l'etecoxib e il parecoxib. Al momento, le misure di ritiro dal commercio assunte riguardano unicamente il rofecoxib, ma sono comunque in corso di valutazione, da parte delle autorità, i dati relativi alla sicurezza cardiovascolare di altri coxib (celecoxib, valdecoxib, parecoxib).

● **Il ritiro di rofecoxib implica che gli altri farmaci della stessa classe siano pericolosi?**

A tutt'oggi, i dati di tossicità cardiovascolare hanno portato al ritiro dal mercato di rofecoxib, all'interruzione degli studi clinici condotti con celecoxib e alla modifica delle indicazioni d'uso di valdecoxib e parecoxib. In generale, tutti i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) e i COXIB sono associati ad un aumento del rischio, specialmente di sanguinamento gastrointestinale, se assunti cronicamente, ma anche di tossicità renale ed

epatica. Per questo motivo i pazienti in terapia cronica con questi farmaci (di solito intesa come superiore a due settimane), devono essere seguiti dal proprio medico al fine di valutare il giusto profilo di sicurezza del farmaco.

● **Dove posso trovare qualche informazione in merito all'argomento?**

Tutti i comunicati riguardanti le decisioni assunte sono disponibili sul sito del Ministero della Salute e sul sito dell'AIFA. È possibile inoltre, contattare il servizio Farmaci-line al numero verde 800571661, attivo dal lunedì al venerdì dalle 10 alle 13 e dalle 14 alle 17.

● **Posso ancora trovare il farmaco in vendita in farmacia?**

No. Tutte le specialità a base di questo principio attivo sono state ritirate dal commercio con decorrenza immediata.

● **Come faccio a segnalare alle Autorità Competenti una reazione collaterale seria associata al farmaco?**

Si raccomanda di riferire gli eventi avversi in modo dettagliato al proprio medico o al farmacista. Le schede di segnalazione per il cittadino sono inoltre disponibili presso i servizi di farmacovigilanza di ogni ASL e ospedale.



Si pubblicano di seguito delle Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che quindi ne condivide i contenuti; con la loro pubblicazione sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci si intende sottolineare l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere via fax all'Ufficio Farmacovigilanza dell'AIFA, al numero: 06/59944142.

Nota informativa importante dell'AIFA

■ **Rofecoxib:**
ritiro volontario immediato dai mercati mondiali di tutte le specialità medicinali contenenti rofecoxib (in Italia Vioxx®, Arofexx®, Coxsil®, Dolcoxx®, Dolostop® e Miraxx®)

Gentile dottoressa, caro dottore,

L'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, è stata oggi informata del ritiro volontario immediato da parte dell'azienda farmaceutica Merck Sharp and Dohme, a livello mondiale, di tutte le specialità contenenti rofecoxib, un antinfiammatorio selettivo inibitore della ciclo ossigenasi 2.

Tale ritiro è avvenuto a seguito di un aumento del rischio di eventi trombotici (tra cui infarto del miocardio e stroke) rispetto al placebo verificatisi durante uno studio clinico con un trattamento a lungo termine. I medici devono individuare un'alternativa terapeutica per i propri pazienti in trattamento con le specialità medicinali a base di rofecoxib.

Informazioni di base

Il rofecoxib è un antinfiammatorio non steroideo inibitore della ciclo ossigenasi 2, autorizzato per la prima volta in Italia

nel Giugno 2000.

È indicato per il trattamento sintomatico dell'artrosi o dell'artrite reumatoide nell'adulto.

Dopo la prima commercializzazione, la sicurezza cardiovascolare del rofecoxib e degli altri inibitori della ciclo ossigenasi 2 è stata più volte rivalutata a livello nazionale ed europeo.

Il profilo beneficio/rischio dell'intera classe dei COX 2 è stato, inoltre, oggetto di una procedura di arbitrato a livello del CPMP, che si è conclusa nel mese di Novembre 2003 con un parere favorevole al mantenimento dell'autorizzazione all'Immissione in Commercio, in accordo alle modifiche armonizzate apportate al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutte le specialità medicinali appartenenti alla classe.

Le conclusioni del CPMP sono state inoltre riportate nel dettaglio in un articolo pubblicato sul BIF N. 1/2004.

Nuovi dati

Lo studio APPROVe è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto per determinare gli effetti di un trattamento di tre anni con Vioxx sulle recidive di polipi neoplastici del grosso intestino in pazienti con storia di adenoma coloretale.

Nello studio, iniziato nel 2000, sono stati arruolati 2600 pazienti trattati con Vioxx 25 mg o placebo.

25 pazienti trattati con placebo e 45 pazienti trattati con Vioxx hanno presentato un evento trombotico grave confermato.

Il tasso di eventi è risultato di circa 3/400 pazienti/anno per il placebo e di circa 6/400 pazienti/anno per i pazienti in trattamento con Vioxx, corrispondente ad un aumento assoluto del rischio di 3 casi aggiuntivi ogni 400 pazienti/anno di trattamento. Tale differenza si è manifestata solo dopo 18 mesi di trattamento.

Sulla base di questi dati, l'azienda titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio, Merck Sharp and Dohme, ha **oggi annunciato il ritiro dal mercato mondiale di tutte le specialità contenenti rofecoxib** con effetto immediato e ha interrotto tutti gli studi clinici.

I dati sopra riportati si riferiscono al solo rofecoxib.

Cosa deve fare il paziente?

I pazienti in trattamento con le specialità medicinali contenenti rofecoxib (**in Italia Vioxx, Arofexx, Coxsil, Dolcoxx, Dolostop e Miraxx**) devono interrompere il trattamento e contattare il proprio medico, che individuerà una possibile alternativa terapeutica.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA

■ **Celecoxib (Celebrex®).**
Nuove informazioni di sicurezza sul rischio cardiovascolare

Gentile dottoressa, caro dottore,

Pfizer è consapevole che Lei ed i suoi pazienti state probabilmente valutando le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento dell'artrosi. Con la presente lettera desideriamo fornirLe informazioni aggiornate allo scopo di permetterLe di prendere una decisione consapevole per i suoi pazienti.

Celecoxib è indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide. La dose giornaliera raccomandata per l'osteoartrosi è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi refratte. In pazienti in cui il sollievo dei sintomi non si è dimostrato sufficiente, una dose da 200 mg due volte al giorno può aumentare l'efficacia.

La dose giornaliera raccomandata per l'artrite reumatoide è di 200-400 mg in due dosi refratte.

La dose massima giornaliera raccomandata è pari a 400 mg per entrambe le indicazioni.

Il 16 dicembre 2004 Pfizer ha ricevuto nuove informazioni relative alla sicurezza cardiovascolare del proprio COX-2 inibitore celecoxib. Queste nuove informazioni derivano dall'analisi di due studi di prevenzione oncologica a lungo termine.

Il Comitato Indipendente per la Revisione dei Dati di Sicurezza che ha esaminato questi studi ha informato Pfizer che l'analisi dei dati indica che uno degli studi (APC *Adenoma Prevention with Celecoxib* – studio di prevenzione oncologica) ha dimostrato un aumento del rischio cardiovasco-

lare con celecoxib rispetto al placebo, mentre l'altro studio (PreSAP *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps* – anch'esso di prevenzione oncologica) non ha rivelato un aumento del rischio cardiovascolare rispetto al placebo.

Lo studio APC, sponsorizzato dal National Cancer Institute (NCI), includeva pazienti a cui veniva somministrato celecoxib alla dose di 400 mg e 800 mg al giorno o placebo. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 33 mesi. L'NCI è uno degli Istituti di Sanità degli USA (NIH). Secondo l'NCI, i recenti risultati hanno mostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali (stroke, infarto miocardico o decesso) approssimativamente di 2,5 volte nei pazienti cui veniva somministrato celecoxib alla dose di 400 mg al giorno e un aumento di 3,4 volte al dosaggio di 800 mg al giorno rispetto al placebo. In questo studio condotto su oltre 2000 pazienti trattati ci sono stati 6 eventi cardiovascolari maggiori, fatali o non fatali, nel gruppo in trattamento con placebo (n=679), 15 eventi nel gruppo che assumeva celecoxib 400 mg al giorno (n=685) e 20 nel gruppo che assumeva celecoxib 800 mg al giorno (n=671). Sebbene il numero di eventi cardiovascolari riportati sia stato modesto (41 eventi), l'aumentata proporzione di eventi osservata con celecoxib rispetto al placebo è stata statisticamente significativa per ogni gruppo di trattamento. Come dichiarato dal NCI, questi eventi passano dallo 0,9% nel gruppo di pazienti in placebo, al 2,2% dei pazienti nel gruppo celecoxib 400 mg/die, al 3,0% nei pazienti trattati con celecoxib 800 mg/die.

Lo studio PreSAP, sponsorizzato da Pfizer, includeva pazienti che assumevano 400 mg di celecoxib al giorno (n=933) o placebo (n=628).

La durata media di trattamento in questo studio è stata sovrapponibile a quella dello studio APC. Questo studio non ha dimostrato alcun incremento del rischio di eventi cardiovascolari per celecoxib rispetto al placebo. Questi risultati sono basati su un modello di analisi identico a quello utilizzato per valutare il rischio cardiovascolare nello studio APC e condotto dallo stesso Comitato Indipendente per la Revisione dei Dati di Sicurezza. Come dichiarato dal NCI, questi eventi passano dall'1,8% nel gruppo di pazienti in placebo (11 eventi), all'1,7% nel gruppo di pazienti in celecoxib 400 mg/die (16 eventi). Il rischio relativo di celecoxib confrontato al placebo è pari ad 1,0.

Sulla base dei risultati derivati dallo studio APC, la somministrazione di celecoxib è stata sospesa in entrambi gli studi. Le informazioni derivate da questi studi sono state ricevute da Pfizer il 16 dicembre 2004 e sono state condivise con le Autorità Regolatorie: la FDA, l'EMA ed altre agenzie regolatorie nel mondo.

Pfizer ha appena avuto accesso ai dati globali e di analisi su cui si è basata la decisione del Comitato Indipendente per la Revisione dei Dati di Sicurezza. Pfizer si è già attivata per avere una piena comprensione dei risultati e comunicare rapidamente le nuove informazioni alle agenzie regolatorie, ai medici e ai pazienti.

Nel frattempo, i medici devono considerare opzioni di trattamento appropriate per i loro pazienti che sono in trattamento con celecoxib. Fattori da tenere in considerazione sono: questa nuova informazione sull'uso a lungo termine di celecoxib rispetto al placebo; i dati attualmente disponibili per celecoxib; la sicurezza di trattamenti alternativi quali i FANS e il rapporto rischio-beneficio generale per il singolo paziente.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA

■ **Valdecoxib (Bextra®) e parecoxib sodico (Dynastat®). Rischi cardiovascolari in pazienti sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico e gravi reazioni cutanee**

Gentile dottoressa, caro dottore,

Pfizer desidera richiamare la Sua attenzione in merito ad alcune nuove informazioni di sicurezza relative ad eventi avversi cardiovascolari e reazioni cutanee gravi che si possono manifestare durante il trattamento con valdecoxib (Bextra®). Bextra® per uso orale è stato commercializzato per la prima volta nell'Unione Europea (UE) nell'aprile 2003 ed è indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide e della dismenorrea primaria.

NUOVA CONTROINDICAZIONE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI BYPASS AORTO-CORONARICO

Bextra® è **CONTROINDICATO** nel trattamento del dolore post-operatorio in seguito ad intervento di bypass aorto-coronarico e non deve essere utilizzato in tale contesto. Bextra® (Valdecoxib) e Dynastat®¹ (parecoxib sodico) sono stati valutati per il trattamento del dolore conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio è stata valutata la sicurezza di parecoxib sodico/valdecoxib 40 mg BID somministrati

per un periodo fino a 14 giorni in 462 pazienti (311 trattati con parecoxib sodico/valdecoxib e 151 con placebo).

Nel secondo studio è stata valutata la sicurezza di parecoxib sodico (40 mg seguiti da 20 mg BID)/valdecoxib 20 mg BID o placebo/valdecoxib 20 mg BID o placebo/placebo per un periodo fino a 10 giorni in 1671 pazienti (544 trattati con parecoxib/valdecoxib, 544 con placebo/valdecoxib e 548 con placebo/placebo).

Entrambi gli studi hanno evidenziato una frequenza maggiore di eventi cardiovascolari tromboembolici gravi (per es. infarto del miocardio, accidenti cerebrovascolari) nel gruppo trattato con parecoxib sodico/valdecoxib rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo. Questo dato non è stato osservato in un contesto di chirurgia generale.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio Illustrativo di Bextra® sono stati aggiornati in relazione a quanto sopra riportato. Stiamo programmando nuovi studi clinici per valutare la sicurezza cardiovascolare di Bextra® nel trattamento a lungo termine di pazienti affetti da artrite.

AGGIORNAMENTO DELLE INFORMAZIONI RELATIVE ALLE REAZIONI CUTANEE GRAVI

- Gravi reazioni cutanee, alcune fatali, quali eritema multiforme, dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson ed epidermolisi necrotica sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib.
- La frequenza di segnalazione di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2.

- Sembra che i pazienti siano maggiormente a rischio per questi eventi all'inizio della terapia in quanto l'insorgenza di questi si verifica nella maggior parte dei casi nelle prime 2 settimane di trattamento.
- Anche i pazienti che non hanno un'anamnesi di allergie alle sulfonamidi possono essere a rischio di gravi reazioni cutanee.
- Il trattamento con valdecoxib deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Pfizer ha modificato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per includere le suddette avvertenze.

Gentile dottoressa, caro dottore,

Pfizer desidera informarla in merito ad alcune nuove informazioni relative ad eventi avversi cardiovascolari e reazioni cutanee gravi che si possono manifestare durante il trattamento con parecoxib sodico (Dynastat®). Dynastat® per uso endovenoso è stato commercializzato per la prima volta nell'Unione Europea (UE) nel marzo 2002 ed è indicato per il trattamento del dolore post-operatorio a breve termine.

NUOVA CONTROINDICAZIONE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI BYPASS AORTO-CORONARICO

Dynastat® è **CONTROINDICATO** nel trattamento del dolore post-operatorio in seguito ad intervento di bypass aorto-coronarico e non deve essere utilizzato in questo contesto.

Dynastat® (parecoxib sodico) e Bextra®² (valdecoxib) sono stati

¹ Dynastat per uso endovenoso è stato commercializzato nell'Unione Europea (UE) nel marzo 2002 ed è indicato per il trattamento a breve termine del dolore post-operatorio.

valutati per il trattamento del dolore conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio è stata valutata la sicurezza di parecoxib sodico/valdecoxib 40 mg BID somministrati per un periodo fino a 14 giorni in 462 pazienti (311 trattati con parecoxib sodico/valdecoxib e 151 con placebo).

Nel secondo studio è stata valutata la sicurezza di parecoxib sodico (40 mg seguiti da 20 mg BID)/valdecoxib 20 mg BID o placebo/valdecoxib 20 mg BID o placebo/placebo per un periodo fino a 10 giorni in 1671 pazienti (544 trattati con parecoxib/valdecoxib, 544 con placebo/valdecoxib e 548 con placebo/placebo).

Entrambi gli studi hanno evidenziato una frequenza maggiore di eventi cardiovascolari tromboembolici gravi (per es. infarto del miocardio, accidenti cerebrovascolari) nel gruppo trattato con parecoxib sodico/valdecoxib rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo. Questo dato non è stato osservato in un contesto di chirurgia generale.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio Illustrativo di Dynastat® sono stati aggiornati in relazione a quanto sopra riportato.

AGGIORNAMENTO DELLE INFORMAZIONI RELATIVE ALLE REAZIONI CUTANEE GRAVI

- Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui eritema multiforme, dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib.
- La frequenza di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2.
- Sembra che i pazienti siano maggiormente a rischio per questi eventi all'inizio della terapia in quanto l'insorgenza di questi si verifica nella maggior parte dei casi nelle prime 2 settimane di trattamento.
- Anche i pazienti che non hanno un'anamnesi di allergie alle sulfonamidi possono essere a rischio di gravi reazioni cutanee.
- Il trattamento con parecoxib sodico deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Pfizer ha modificato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Dynastat® per includere le suddette avvertenze.

Nota informativa importante concordata tra l'azienda e l'AIFA

■ Pergolide (Nopar®): importanti informazioni di sicurezza relative alla possibile comparsa di valvulopatie cardiache

Gentile dottoressa, caro dottore

Eli Lilly Italia Le scrive per comunicare un'importante informazione di sicurezza e le relative modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riguardanti Nopar® (Pergolide), che si sono rese necessarie a seguito di un numero crescente di segnalazioni di valvulopatie con l'uso di Nopar®. Quanto sopra è stato concordato con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

• Fino al 15 settembre 2004, sono state ricevute 94 segnalazioni di valvulopatie da tutto il mondo. Di queste, 84 sono state valutate possibilmente associate all'uso di pergolide. Siamo inoltre a conoscenza di ulteriori 32 casi validi riportati nel contesto di studi post-marketing descritti nella letteratura scientifica. I pazienti trattati fino ad ora con Nopar® (pergolide) sono stimati essere circa 1.700.000.

• L'incidenza di valvulopatia con pergolide non è nota, tuttavia, sulla base di studi recenti sulla prevalenza del reflusso valvolare (il marker ecocardiografico più sensibile di valvulopatia restrittiva), la prevalenza di reflusso attribuibile a pergolide potrebbe essere nell'ordine del 20% o maggiore. La maggior parte dei casi era asintomatica.

• Il rischio di sviluppare una valvulopatia è maggiore con l'aumentare della dose e della durata del trattamento.

¹ Bextra per uso orale è stato commercializzato nell'Unione Europea (UE) nell'aprile 2003 ed è indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi o dell'artrite reumatoide e per la dismenorrea primaria.

Sulla base di queste evidenze le sezioni relative a Indicazioni, Posologia, Controindicazioni ed Avvertenze dell'RCP, sono state modificate come sintetizzato nei punti seguenti:

- Pergolide deve essere utilizzata come farmaco di seconda linea, dopo che sia stato impiegato senza successo un dopamino-agonista non derivato dell'ergotamina.
- La dose di pergolide non deve superare i 5 mg/giorno.
- Pergolide è controindicata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per fibrosi a carico di un qualunque tessuto corporeo.
- Prima di iniziare un trattamento con pergolide è necessario effettuare un ecocardiogramma.
- Pergolide è controindicata in tutti i pazienti con evidenza anatomica di valvulopatia cardiaca a carico di

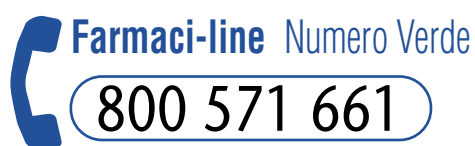
qualunque valvola (ad es., un ecocardiogramma che evidenzia ispessimento dei lembi valvolari, una restrizione valvolare, o una restrizione-stenosi valvolare mista).

- Nel corso di trattamento con pergolide deve essere effettuato un controllo ecocardiografico periodico (a 3-6 mesi dall'inizio del trattamento, e quindi ogni 6-12 mesi).
- Se viene rilevata insorgenza di ispessimento dei lembi valvolari, restrizione valvolare, restrizione-stenosi valvolare mista o l'insorgenza o il peggioramento di un riflusso valvolare, pergolide deve essere sospesa.
- I benefici derivanti dal continuare il trattamento devono essere regolarmente riconsiderati in funzione del rischio di reazioni fibrotiche e di valvulopatia.

Queste prescrizioni devono essere rigorosamente osservate a protezione della salute dei pazienti.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.



Il Servizio d'Informazione sul Farmaco è attivo dal lunedì al venerdì, non festivi, dalle ore 10.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 17.00