Ritirati i farmaci a base di sibutramina

Data 22 gennaio 2010
Categoria professione

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con le Autorità europee, ha disposto con decorrenza immediata, di tutti i medicinali a base di Sibutramina (nomi commerciali: Ectiva e Reductil) incluse le preparazioni magistrali approntate in farmacia per eventi avversi cardiovascolari.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, dopo un lungo iter che l'ha vista impegnata al fianco delle Autorità europee, ha disposto a scopo cautelativo il divieto di vendita e di utilizzo, con decorrenza immediata, di tutti i medicinali a base di Sibutramina (nomi commerciali: Ectiva e Reductil) incluse le preparazioni magistrali approntate in farmacia.

Si tratta di una molecola indicata per favorire la perdita di peso nei pazienti obesi e in quelli sovrappeso con altri fattori di rischio concomitanti come diabete di tipo II o dislipidemia. Il provvedimento si è reso necessario a seguito della valutazione del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), afferente all'Autorità europea dei farmaci EMA, che ha riscontato un rapporto rischio-beneficio sfavorevole per tali farmaci.
I pazienti attualmente in cura con medicinali contenenti Sibutramina sono invitati a contattare il proprio medico per valutare la possibilità di una terapia alternativa. Coloro che invece intendano interrompere il trattamento immediatamente, prima di consultare il medico, possono farlo tranquillamente.

Fonti

AIFA http://www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa143.pdf

EMEA http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf

Commento di Luca Puccetti

I medicinali contenenti sibutramina (autorizzati come Reductil, Reduxade e Zelium ed altre denominazioni) sono indicati nei pazienti obesi ed in pazienti sovrappeso che hanno anche altri fattori di rischio come diabete di tipo 2 o dislipidemie.

La sibutramina fu registrata in Europa con procedura di mutuo riconoscimento. Durante la fase registrativa alcuni Paesi avevano sollevato obiezioni circa l'efficacia e la sicurezza del prodotto, cui seguì l'intervento dell'EMEA (Sibutramine delay in the EU. Scrip 1999; 2486:23). Il CHMP (Comitato per la valutazione delle specialità medicinali dell'EMEA) espresse nel novembre 2000 un parere positivo (a maggioranza), imponendo tuttavia all'azienda titolare di modificare la scheda tecnica proposta e di attivare una sperimentazione clinica per valutare il rischio cardiovascolare.

In Italia la sibutramina entrò in commercio nel mese di aprile del 2001, ma in data 6 marzo 2002, la CUF (allora Commissione Unica del Farmaco) deliberò la sospensione cautelativa della vendita delle specialità contenenti Sibutramina (Decreto del 7.03.2002 in GU n. 61 del 13.03.2002). La decisione fu presa dopo che il Servizio di Farmacovigilanza aveva ricevuto nell'arco di appena 1 anno di commercializzazione delle specialità 50 segnalazioni di eventi avversi, di cui 2 morti sospette.

Nel giugno 2002 il CHMP EMEA decise il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio a condizione che:

-fosse modificato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (o Scheda Tecnica), secondo le indicazioni fornite dallo stessoCHMP;

Le modifiche della Scheda Tecnica riguardarono i paragrafi delle "Controindicazioni e precauzioni d'uso" e degli "Effetti collaterali". Esaminando i dati di sicurezza, il CHMP ritenne di dover evidenziare nuovi possibili effetti indesiderati gravi, quali sanguinamenti, depressione, ideazione suicidaria e suicidio, e di sottolineare la necessità di "somministrare il farmaco con cautela" (ma senza controindicarne l'uso) in pazienti con glaucoma, predisposizione ad eventi emorragici o con storia di depressione. In soggetti ipertesi: sibutramina rimase controindicata solo nell' ipertensione non adeguatamente controllata (>145/90 mm Hg).

-fosse inviata ai medici una Dear Doctor Letter di aggiornamento nella quale venissero ricordate le indicazioni di registrazione, le controindicazioni in pazienti con patologie cardiovascolari e la necessità del monitoraggio costante della pressione arteriosa.

-fosse attivato al più presto lo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Study) già richiesto al momento

della registrazione e non ancora iniziato;

-fossero presentati rapporti periodici di sicurezza ad intervalli di 6 mesi (anziché di un anno come previsto dalla normativa).

La Commissione Unica del Farmaco nell'agosto 2002 accolse il parere dell'EMEA, sospendendo il divieto di vendita del prodotto e introducendo, accanto ai provvedimenti già stabiliti in sede comunitaria, anche una Scheda Informativa per il paziente ed alcune limitazioni nella modalità di prescrizione (Decreto del 7.08.2002 in GU n. 201 del 28.08.2002.).

In Italia i Provvedimenti che accompagnarono la riammissione in commercio delle specialità a base di sibutramina furono:

1.LIMITAZIONE DELLA MODALITA' DI DISPENSAZIONE

La prescrizione fu riservata agli specialisti in cardiologia, diabetologia, endocrinologia, medicina interna e scienza dell'alimentazione. (Recentemente questa norma era stata eliminata)

2.SCHEDA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

Fu deciso che lo specialista al momento della prescrizione avrebbe dovuto consegnarla al paziente. In essa dovevano essere riportati, con frequenza bisettimanale nei primi tre mesi di terapia e quindi con frequenza mensile, i valori della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e del peso.

3.MODIFICA DELLA SCHEDA TECNICA

Fu aggiunta l'avvertenza di usare il farmaco con cautela in:

1) pazienti con glaucoma ad angolo aperto ed in pazienti a rischio di pressione endoculare elevata;

2) pazienti con predisposizione ad eventi emorragici e in coloro che stanno assumendo farmaci con effetto sull'emostasi e sulla funzione piastrinica;

3) pazienti con storia di depressione (in caso di comparsa di segni di depressione interrompere il trattamento).

Tra gli effetti collaterali clinicamente rilevanti furono inseriti i seguenti:

1) reazioni da ipersensibilizzazione allergica, da lievi eruzioni cutanee ed orticaria all'angioedema ed anafilassi;

2)depressione;

3) diarrea e vomito.

4.INVIO DI UNA "DEAR DOCTOR LETTER"

In cui si ricordarono ai medici:

a. le caratteristiche dei pazienti che potevano utilizzare sibutramina;

b. le controindicazioni relative a pazienti con patologie cardiovascolari;

c. la necessità del monitoraggio costante della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Il CHMP dell'EMEA ha dunque deciso di ritirare tutte le preparazioni a base di sibutramina per un aumento di eventi avversi cardiovascolari. I dati che hanno motivato tale decisione provengono proprio dallo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome), che include circa 10.000 pazienti in sovrappeso (BMI 25 - <27 kg m–2 più girovita 102 cm per gli uomini o 88 cm per le donne) ed obesi (BMI 27 - 45 kg m–2) ad alto rischio di eventi cardiovascolari. I soggetti avevano un'età maggiore di 55 anni ed un'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare o diabete mellito tipo II ed erano stati arruolati per un periodo massimo di sei anni. Questo studio era stato avviato nel 2002 con lo scopo di determinare se il trattamento a lungo termine con sibutramina potesse incidere sul rischio di sviluppare eventi cardiovascolari in un largo gruppo di pazienti, in sovrappeso od obesi, a rischio di malattie cardiovascolari. I pazienti sono stati attivamente selezionati per lo studio, anche se il trattamento con sibutramina sarebbe stato controindicato nella maggior parte dei casi ed il trattamento attivo era previsto per un tempo più lungo rispetto a quello raccomandato nella scheda tecnica. L'end point principale predefinito era una combinazione di: infarto, stroke, arresto cardiaco, o morte. A metà novembre 2009 sono stati comunicati alle Agenzie regolatorie i risultati preliminari inerenti l'end point primario che ha mostrato un significativo aumento di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato con sibutramina (11,4%) rispetto a quello placebo (10%). Pertanto il CHMP ha ritenuto che il profilo rischio beneficio della sibutramina non fosse più considerabile favorevole e ne ha disposto l'immediata sospensione. Ovviamente debbono prevalere i motivi di cautela, tuttavia non stupisce che dallo studio SCOUT siano venuti tali risultati poichè la sibutramina è controindicata in molti dei pazienti che sono stati arruolati nello studio. Il maggior numero di eventi in eccesso nel braccio sibutramina si è infatti verificato nei pazienti affetti da diabete mellito e da cmalattia cardiovascolare. Il decremento ponderale appare

fortemente correlato con un'azione adrenergica, come testimoniato dal fatto che la contemporanea somministrazione di betabloccanti riduce l'effetto dimagrante della sibutramina e quindi sono da mettere in conto l'aumento della frequenza cardiaca, del consumo di ossigeno, e della pressione arteriosa, tutti fattori che in soggetti a rischio cardiovascolare non possono che esitare in un aumento degli eventi.

Riferimentibibliografici

http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4904

http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3632

http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3105

http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/cgi/content/full/7/suppl_L/L44

http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/ehm493v1

http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/115/15/1991?ijkey=54c0cd3038f809f47a3df939e10893cb192433cb&keytype2=tf_ipsecsha

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm191650.htm