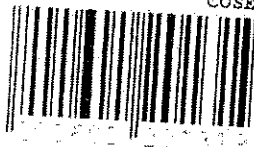


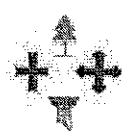
*Dist. - Cosenza*

1

AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI  
COSENZA



N. Prot. 0120131  
del 14/09/2016  
Titolo/Classe/Sottocl.  
I 2 1



REGIONE CALABRIA  
Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

Catanzaro 09/08/2016  
Prot. n. 250820

Settore n. 13 "Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza, Farmacia Convenzionata"  
Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Calabria

*Direttore Distrettuale  
Direttore Spoke  
20. settembre  
M. M. M.*

*Ai Direttori Generali/Commissari  
Aziende Ospedaliere,  
Aziende Ospedaliere Universitarie e Aziende Sanitarie Provinciali  
  
Ai Direttori Sanitari  
Aziende Ospedaliere,  
Aziende Ospedaliere Universitarie e Aziende Sanitarie Provinciali  
  
Ai Responsabili dei Servizi Farmaceutici Ospedalieri e Territoriali  
  
Agli Ordini Provinciali dei Medici della Regione Calabria  
  
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti della Regione Calabria*

LORO SEDI

**OGGETTO: Appropriatezza prescrittiva Nota AIFA 66 – FANS e Inibitori selettivi COX-2**  
**Progetto Cardiopain.**

L'appropriatezza prescrittiva è un obiettivo fondamentale di salute pubblica ma anche un importante strumento per il contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica. Le Note AIFA garantiscono un uso dei medicinali nel rispetto delle indicazioni cliniche, dell'appropriatezza d'uso e conseguenti minori ricoveri inappropriati.  
L'AIFA, con determina del 09.08.2012 pubblicata in G.U. del 24.08.2012, ha approvato l'aggiornamento della Nota 66 (allegato 1), che limita la prescrizione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ad alcune precise condizioni patologiche:  
- artropatia su base connettivtica;  
- osteoartrrosi in fase algica o infiammatoria;

Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie - Centro Regionale di Farmacovigilanza  
Cittadella Regionale Loc. Germaneto - 88100 Catanzaro

- dolore neoplastico;
- attacco acuto di gotta.

La nota evidenzia inoltre che \*tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave\*.

Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare.

Il consumo di questi farmaci, tuttavia, si mantiene ancora elevato nel nostro Paese: quasi il 4% dei soggetti a rischio cardiovascolare fa un uso improprio di FANS, assumendoli per oltre 90 giorni all'anno. Analisi di farmacovigilanza hanno evidenziato come FANS prescritti per patologie non cardiache causano effetti cardiovascolari inattesi, tuttavia i dati sugli effetti cardiaci di tali farmaci possono essere difficili da interpretare. I trials clinici sugli inibitori della COX-2 hanno dimostrato un lieve aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari gravi, soprattutto infarto del miocardio, rispetto al placebo. In diversi studi osservazionali e metanalisi è stato osservato che per alcuni FANS un aumento del rischio di infarto del miocardio con correlazione dose-dipendente.

Partendo da tali evidenze è nato il Progetto CardioPain già adottato in alcune Regioni italiane, definito da AIFA nel comunicato n. 323 del 2 Ottobre 2013, come "strumento atto a garantire l'appropriatezza prescrittiva nel trattamento del paziente cardiopatico".

Il Progetto prevede l'adozione della scheda CardioPain (allegato 2) che va compilata e allegata alla scheda di dimissione ospedaliera (SDO) per i pazienti cardiopatici.

La scheda ha lo scopo di sensibilizzare i prescrittori in merito al corretto utilizzo di FANS.

Si chiede alle SS.LL. di adottare la scheda in oggetto in dimissione, divulgando le informazioni contenute in questa nota a tutti i prescrittori al fine di promuovere l'uso corretto dei farmaci della nota 66. Ai responsabili dei servizi farmaceutici si chiede di effettuare analisi inerenti le prescrizioni di FANS concomitanti a quelle di farmaci per patologie cardiovascolari dandone evidenza a questo Dipartimento.

Il Dirigente del Settore  
D.ssa Giuseppina Fersini



Il Direttore Generale  
Prof. Riccardo Catarella



**DETERMINAZIONE****IL DIRETTORE GENERALE**

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art 48 sopra citato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della Salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro "Visti Semplici", Foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 254 del 31 ottobre 2009;

Visto la legge 24 dicembre 1993, n.537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica" con particolare riferimento all'art 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione Unica del Farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n.326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004" (Revisione delle note CUF), pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" (legge finanziaria 2009);

Visto il decreto del Ministero della Sanità 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n.156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007 Serie generale;

Visto il decreto del Ministero della Salute 29 marzo 2012, n.53: Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia del farmaco (AIFA), in attuazione dell'articolo 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Considerata la decisione di esecuzione della Commissione del 20/01/2012 riguardante, nel quadro dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le

3

autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano "medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide" contenenti la sostanza attiva "nimesulide";

Visto il parere espresso dalla precedente CTS nella seduta del 6 e 7 marzo 2012;

Ritenuto di dover aggiornare il testo della Nota 66, relativamente alla modifica delle indicazioni per il principio attivo *Nimesulide*;

Tenuto conto dell'ulteriore parere espresso dalla CTS nella seduta del 16 e 17 luglio 2012 in merito all'aggiornamento della Nota AIFA 66;

#### DETERMINA

##### Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente Determinazione, sostituisce il testo della Nota 66 di cui alla determinazione del 04 gennaio 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007, Suppl. Ordinario n. 5.

##### Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie Generale ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma,

Il Direttore Generale  
(Luca Pani)

**Nota 66**

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

**Classe A:**

limitatamente alle seguenti indicazioni.	Limitatamente ai seguenti principi attivi
<ul style="list-style-type: none"><li>- Artropatie su base connettivica;</li><li>- Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;</li><li>- Dolore neoplastico;</li><li>- Attacco acuto di gotta.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>aceclofenac;</li><li>acemetacina;</li><li>acido mefenamico;</li><li>acido tiaprofenico;</li><li>amtolmetina-guscile;</li><li>celecoxib;</li><li>cinnexicam;</li><li>dexibuprofene;</li><li>diclofenac;</li><li>diclofenac + misoprostolo;</li><li>etoricoxib;</li><li>fentiazac;</li><li>flurbiprofene;</li><li>furprofene;</li><li>ibuprofene;</li><li>indometacina;</li><li>ketoprofene;</li><li>Lornoxicam;</li><li>meloxicam;</li><li>nabumetone;</li><li>naprossene;</li><li>oxaprozina;</li><li>piroxicam;</li><li>proglumetacina;</li><li>sulindac;</li><li>tenoxicam.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nimesulide</li></ul>

7

## Background

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) selettivi, e non, della ciclossigenasi 2.

Ritiri dal mercato, limitazioni d'uso e ridefinizione in generale del profilo beneficio/rischio hanno riguardato molte delle molecole appartenenti a questa categoria. Al momento attuale i FANS possono essere sostanzialmente accomunati in un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

## Evidenze disponibili

### Efficacia

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il British National Formulary il 50% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; del restante, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

### Sicurezza

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici e i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri **effetti indesiderati**, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e successivi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Va sottolineato che, al momento attuale, esistono dati importanti di sicurezza per i COXIB e per i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene).

Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB.

Ciò ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di rischio (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicità) insieme all'interruzione di importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) o comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'etoricoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie, quali EMA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda, inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità. Recenti studi suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi) e nel trattamento a lungo termine può essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Uno studio evidenzia che anche l'uso a breve termine (meno di una settimana) dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di morte e di infarto miocardico (IM) ricorrente in pazienti con pregresso IM. Un altro studio suggerisce che l'uso dei FANS può essere associato a un aumentato rischio di fibrillazione atriale o di flutter atriale.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi **effetti indesiderati** a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (v. RCP dei due prodotti).

Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente è monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Quest'azione di inibizione non potrebbe essere esercitata dal naprossene.

#### Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali); nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS, inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS); durante la gravidanza,



l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile, reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale.

Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. In particolare nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici.

Nimesulide è stata recentemente riesaminata dall'EMA, dopo pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante. Il *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* ha riesaminato i dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi. Il CHMP ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi, purché l'uso sia circoscritto alle condizioni in acuto e che nimesulide per uso sistemico non sia più impiegata nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico.

Il parere del CHMP, a seguito della conclusione della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, è stato recepito in toto dalla Commissione europea (CE), la cui decisione è stata pubblicata nella gazzetta ufficiale europea nel gennaio 2012.

In sintesi nimesulide va prescritta esclusivamente per il trattamento di seconda linea ed è indicata soltanto nel trattamento del dolore acuto.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il *Committee on Safety of Medicines* britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o progressiva e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva.

Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS.

Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verifichino queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

**Bibliografia**

1. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
2. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.

3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association, British National Formulary 53 British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing 2007.
4. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. JAMA 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jv00015).
5. McGettigan P, et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. JAMA 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jv00015).
6. Scheiman JM, et al. Summing the risk of NSAID therapy. Lancet 2007; 32: 369: 1580-1.
7. Marnett LJ. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009; 49: 265-90.
8. Layton D, et al. Prescriber adoption of newly approved selective COX-2 inhibitors. Pharmacoeconom Drug Saf 2008; 17: 1168-74.
9. Juby AG, et al. Utility of published guidelines on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. Clin Rheumatol 2008; 27: 1191-4.
10. Abraham NS, et al. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 97-106.
11. Abraham NS, et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. Am Gastroenterol 2008; 103: 323-32.
12. Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. Drug Saf 2008; 31: 143-58.
13. Frampton JE, et al. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. Drugs 2007; 67: 2433-72.
14. Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxi A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. Dig Liver Dis. 2010 Feb;42(2):143-8. Epub 2009 Jul 21.
15. Schjerning Olsen AM et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction. A Nationwide Cohort Study. Circulation Journal of the American Heart Association 2011
16. Schmidt M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. BMJ 2011;343:d3450
17. Tsurunka N, Iwakiri R, Hara M, Shirahama N, Sakata Y, Miyahara K, Eguchi Y, Shimoda R, Ogata S, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. J Gastroenterol Hepatol. 2011.
18. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. available at [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2011/06/human\\_ph\\_a\\_detail\\_000030.jsp&mid=WCOB01ac058601d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/06/human_ph_a_detail_000030.jsp&mid=WCOB01ac058601d126)