

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los resúmenes de las características del producto y los prospectos presentados por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico (Ver Anexo I)

La nimesulida es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con inhibición preferente de la COX-2, autorizado en Europa desde 1985. Está indicado como tratamiento secundario para el dolor agudo, el tratamiento sintomático de la osteoartritis dolorosa y la dismenorrea primaria. La posología recomendada es de 100 mg dos veces al día y la duración máxima del tratamiento es de 15 días, recomendándose que el tratamiento dure lo menos posible con el fin de reducir al mínimo la aparición de efectos secundarios.

La nimesulida fue objeto de una remisión al CHMP en 2002 para un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31, tras la suspensión nacional de las autorizaciones de comercialización de medicamentos con contenido de nimesulida en Finlandia, y posteriormente en España, por las dudas planteadas en relación con su hepatotoxicidad.

Una vez examinados todos los datos disponibles en ese momento, se concluyó que la incidencia de reacciones hepáticas asociadas al tratamiento con nimesulida era ligeramente mayor que la de otros AINE, pero que no se apreciaba ningún indicio de incremento de las reacciones hepáticas graves. Se concluyó que la relación entre beneficio y riesgo seguía siendo positiva, aunque debía procederse a una revisión de las autorizaciones de comercialización que incluyera la introducción de restricciones con el fin de garantizar el uso seguro de los productos.

En consecuencia, la dosis máxima se restringió a 100 mg dos veces al día (con la retirada de las autorizaciones de comercialización para la dosis de 200 mg) y las indicaciones terapéuticas se redujeron a las tres mencionadas anteriormente, además de incluir algunas advertencias, precauciones de uso y contraindicaciones. Este procedimiento de arbitraje finalizó en 2004 (la Comisión Europea adoptó su dictamen el 26 de abril de 2004) y posteriormente se actualizó la ficha técnica del producto.

En mayo de 2007, tras conocerse nuevas informaciones sobre casos de insuficiencia hepática fulminante asociada al uso de nimesulida, Irlanda suspendió las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos sistémicos que contienen nimesulida y solicitó un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 107.

Los casos notificados mostraban, en el caso de la nimesulida, una relación más estrecha que la de cualquier otro medicamento con casos de insuficiencia hepática fulminante no A, no B, no relacionada con el paracetamol, que habían exigido un trasplante de hígado en Irlanda. Sin embargo, algunos de esos casos se confundían con la presencia de enfermedades concomitantes o medicamentos con hepatotoxicidad, sin que fuera posible establecer una relación causal clara con la nimesulida. Se constató que la mayoría de los problemas hepáticos (56 %) surgían al cabo de dos semanas de tratamiento. Evaluada la totalidad de los datos presentados, se llegó a la conclusión de que no cabía descartar un ligero incremento del riesgo absoluto de reacciones hepatotóxicas, incluidas reacciones hepáticas graves, asociadas a la nimesulida.

En el contexto del presente análisis, se ha considerado la limitada información disponible sobre el perfil de toxicidad gastrointestinal de la nimesulida en comparación con otros AINE y sobre las posibles consecuencias de cambiar a otros AINE con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal. En vista de las incertidumbres existentes en torno a la magnitud y los determinantes de los posibles efectos adversos de la nimesulida, se consideró que la relación entre beneficio y riesgo seguía siendo favorable, aunque se hacía necesaria una revisión de la ficha técnica del producto y de las condiciones de las autorizaciones de comercialización para todas las formulaciones sistémicas de nimesulida.

Además, teniendo en cuenta que la revisión y la evaluación de los datos disponibles sobre la nimesulida, realizadas de conformidad con el artículo 107, se habían centrado en la seguridad hepática de la nimesulida y que sólo se habían examinado datos limitados sobre el perfil de toxicidad gastrointestinal de este medicamento, se concluyó que debía realizarse una evaluación del riesgo y el beneficio en el marco de un procedimiento de conformidad con el artículo 31, a fin de sopesar los riesgos de la nimesulida frente a los riesgos gastrointestinales de otros AINE.

Las medidas adicionales contribuirían a minimizar los riesgos asociados al uso de la nimesulida a la espera de conocer las conclusiones finales de la evaluación sobre la relación entre riesgo y beneficio como parte del procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31.

El 19 de enero de 2010, la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE en el que solicitaba al CHMP que emitiera un dictamen recomendando el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la retirada de las

autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico.

El CHMP examinó los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización de estudios clínicos y no clínicos, estudios epidemiológicos y notificaciones espontáneas.

Los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico están autorizados actualmente en 17 Estados miembros, pueden dispensarse solo con receta médica y se comercializan en 15 Estados miembros (Bulgaria, República Checa, Chipre, Francia, Grecia, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia y Eslovenia). La exposición de los pacientes se ha reducido en los últimos años tras los resultados de anteriores procedimientos de arbitraje realizados de conformidad con el artículo 31 y el artículo 107. Globalmente, las exposiciones más elevadas se han constatado en Italia, Polonia, Francia y Grecia. En los restantes Estados miembros, la exposición parece haberse mantenido relativamente estable en el tiempo.

Eficacia

La eficacia de la nimesulida en el tratamiento del dolor asociado a diversos procesos inflamatorios y dolorosos ha quedado demostrada principalmente en estudios a corto plazo (hasta un máximo de cuatro semanas) con un limitado número de pacientes. Aunque algunos resultados de los estudios clínicos parecen sugerir un rápido inicio del efecto analgésico asociado al uso de nimesulida en comparación con otros AINE, la relevancia clínica de las diferencias cuantificadas en la aparición del alivio para el dolor es dudosa.

Sobre la base de los datos disponibles, se concluyó que la eficacia demostrada de la nimesulida en estudios clínicos a corto plazo es coherente con la indicación de un tratamiento de corta duración (es decir, un máximo de 15 días), restricción que ya se había introducido con el fin de reducir los riesgos de hepatotoxicidad. Al no haberse demostrado ningún beneficio claro y clínicamente relevante en relación con otros AINE, el Comité consideró que la eficacia de la nimesulida es similar a la de otros AINE disponibles.

Seguridad

El uso de nimesulida está asociado a un mayor riesgo de hepatotoxicidad por comparación con una falta de utilización o una utilización anterior. Una vez examinados todos los datos disponibles, la conclusión general es que la nimesulida parece mostrar un peor perfil de seguridad para la hepatotoxicidad que el diclofenaco y el naproxeno, tanto en lo que se refiere a las lesiones hepáticas graves que precisan trasplante, como en lo relativo a la hospitalización por lesiones hepáticas. El perfil de hepatotoxicidad de la nimesulida comparado con el del ibuprofeno varía entre desfavorable, en las notificaciones espontáneas, y comparable, en lo que se refiere a las hospitalizaciones por lesiones hepáticas, o ligeramente más favorable por lo que se refiere a las lesiones hepáticas graves que precisan un trasplante.

El riesgo absoluto de insuficiencia hepática aguda indicado para el trasplante es de 5,64 [2,43-11,11] por millón de persona-años y de 5,90 por mil millones de dosis diarias definidas (DDD). El riesgo absoluto de hospitalización por hepatotoxicidad es de aproximadamente 30-35 por 100 000 persona-años y el riesgo absoluto de anomalía en los tests de la función hepática es de aproximadamente el 1 %.

La hepatotoxicidad de la nimesulida había sido evaluada anteriormente en el marco de un procedimiento realizado de conformidad con el artículo 107 a raíz de la nueva información aparecida sobre casos de insuficiencia hepática fulminante asociada con el uso de este medicamento en Irlanda y la consiguiente suspensión de las autorizaciones de comercialización de la nimesulida en dicho Estado miembro. En aquel momento, la magnitud del incremento del riesgo de reacciones adversas hepáticas graves con nimesulida en comparación con otros AINE observada en la notificación espontánea, así como en los estudios clínicos y epidemiológicos, parecía ligera, con la excepción de la señal de hepatotoxicidad emitida por Irlanda. Posteriormente se conocieron los resultados del estudio SALT. Dicho estudio constituía un elemento de información esencial con el que se esperaba arrojar luz sobre la cuestión. Pero como se explicó en el informe de evaluación, el estudio SALT presentaba ciertas limitaciones, como el pequeño número de casos identificados, el hecho de que todos los casos graves fueran de insuficiencia hepática aguda y los intervalos de confianza muy amplios, que contribuía a restar solidez a los resultados. Con todo, el estudio SALT confirmó efectivamente la señal de hepatotoxicidad constatada en Irlanda, pero en ninguno de los demás países participantes en el estudio. Esa señal podría deberse a la implicación de factores ambientales y genéticos, si bien todavía no se ha encontrado una explicación.

Los datos disponibles, entre ellos los obtenidos en un nuevo estudio epidemiológico (estudio FVG GI), confirman que todos los AINE pueden dañar la mucosa gastroduodenal y aumentar el riesgo de complicaciones del tracto gastrointestinal superior. El riesgo de complicaciones

gastrointestinales producidas por la nimesulida es menor que en el caso de ketorolaco, piroxicam, indometacina y azopropazona, pero no se ha demostrado que varíe sistemáticamente respecto a otros AINE como celecoxib, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, sulindaco y meloxicam. Ahora bien, debe advertirse que no se han realizado comparaciones directas y que los intervalos de confianza muestran una yuxtaposición considerable.

En conjunto, se considera que la toxicidad gastrointestinal de la nimesulida es comparable a la de otros AINE disponibles. A la vista, tanto de las lesiones hepáticas combinadas como de la toxicidad gastrointestinal, la nimesulida se sitúa en un intervalo medio con respecto a otros AINE. Se ha demostrado que el perfil de toxicidad hepática y gastrointestinal de la nimesulida es peor que el de otros AINE como el diclofenaco y el naproxeno.

Los datos presentados en esta revisión no plantean ningún problema añadido en relación con la seguridad por lo que se refiere a trastornos cardiovasculares, renales, de la piel, del sistema inmunológico y del sistema nervioso. Aparentemente, el perfil de riesgo de la nimesulida no es mejor que el de otros AINE por lo que se refiere a los trastornos cardiovasculares. Los datos indican que la seguridad renal de la nimesulida es comparable a la de otros AINE y también es similar o ligeramente superior en lo que respecta a trastornos de la piel, el sistema inmunitario y el sistema nervioso.

Relación entre beneficio y riesgo

La eficacia de la nimesulida ha quedado demostrada en estudios clínicos a corto plazo, lo que corrobora la indicación de un uso de corta duración (a saber, un máximo de 15 días de tratamiento) ya introducida anteriormente con el fin de minimizar los riesgos de hepatotoxicidad. Globalmente, la nimesulida es al menos tan eficaz como otros AINE para indicaciones de tratamiento a corto plazo contra el dolor.

Existe un mayor riesgo de hepatotoxicidad asociado a la nimesulida, cuya amplitud sigue suscitando incertidumbre. Se ha constatado que el 23 % de los casos hepáticos comunicados con nimesulida se referían a pacientes tratados para indicaciones más crónicas. Por consiguiente, el Comité concluyó que el uso de nimesulida debía limitarse exclusivamente a trastornos agudos, como el tratamiento del dolor agudo y la dismenorrea primaria. Tras considerar el riesgo asociado al uso crónico en el tratamiento de la osteoartritis y para tratar de minimizar aún más los riesgos asociados a la nimesulida, el CHMP concluyó que la nimesulida ha dejado de presentar una relación favorable entre beneficio y riesgo para esta indicación.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto y el prospecto

Considerando

- que el CHMP examinó el procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico;
- que el Comité examinó todos los datos presentados relativos a la seguridad y a la eficacia de los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico;
- que el Comité concluyó que la eficacia clínica de los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico ha quedado demostrada para las indicaciones de tratamiento a corto plazo. Al no haberse demostrado ningún beneficio inequívoco y clínicamente significativo respecto a otros AINE, el Comité concluyó que, en consecuencia, la eficacia de la nimesulida es similar a la de otros AINE disponibles.
- El Comité estimó que, en general, la toxicidad gastrointestinal de la nimesulida es comparable a la de otros AINE, pero que la nimesulida está asociada a un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Se ha demostrado que el perfil de hepatotoxicidad y de toxicidad gastrointestinal de la nimesulida es peor que el de otros AINE como el diclofenaco y el naproxeno. Además, las limitaciones de los datos actualmente disponibles generan incertidumbre en torno a la posibilidad de hepatotoxicidad, y siguen existiendo reservas, especialmente en relación con el uso prolongado de la nimesulida.
- Teniendo en cuenta que la duración máxima del tratamiento es de 15 días para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad, y para tratar de reducir aún más los riesgos asociados a la

nimesulida, el Comité concluyó que el uso de nimesulida debe limitarse a trastornos agudos, es decir, al tratamiento del dolor agudo y la dismenorrea primaria.

- El Comité, a la vista de todos estos elementos, concluyó que existe un riesgo asociado al uso crónico de nimesulida en «el tratamiento sintomático de la osteoartritis dolorosa» y que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico ha dejado de ser favorable para esa indicación.

Por consiguiente, el CHMP ha recomendado que se modifiquen los términos de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico mencionados en el anexo I, a reserva de las condiciones establecidas en el anexo IV del presente dictamen y para las que se establecen las modificaciones de los resúmenes de las características del producto y de los prospectos que figuran en el anexo III.