

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għall-emendi tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif ippreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom nimesulide għall-użu sistemiku (ara Anness I)

Nimesulide huwa mediċina anti-infjammatorja mhux sterojdi (NSAID) b'inibizzjoni ppreferuta għal COX-2 li ilha awtorizzata fl-Ewropa mill-1985. Hija indikata bħala kura sekondarja għall-uġiġh akut, il-kura sintomatika tal-osteoartrite bl-uġiġh u d-dismenorrea primarja. Id-dożaġġ irakkomandat huwa ta' 100 mg darbtejn kuljum u t-tul massimu tal-kura huwa ta' 15-il jum u huwa rakkomandat l-iqsar tul ta' kura biex tiġi mminimizzata l-okkorrenza ta' effetti sekondarji.

Nimesulide kien is-sugġett ta' riferiment skont l-Artikolu 31 lis-CHMP fl-2002, wara sospensjoni nazzjonali tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq tal-prodotti mediċinali li fihom nimesulide fil-Finlandja, u sussegwentement fi Spanja minhabba tħassib fir-rigward tal-epatotossicità.

Wara kunsiderazzjoni tad-dejta kollha disponibbli dak iż-żmien, ġie konkluż li l-inċidenza ta' reazzjonijiet epatiċi assoċjati ma' kura b'nimesulide kienet ftit oġhla meta mqabbla ma' NSAIDs oħra imma li ma kien hemm l-ebda zieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet epatiċi severi. Ġie konkluż li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju jibqa' wieħed pożittiv soġġett għall-emendi għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq, inkluż l-introduzzjoni ta' restrizzjonijiet dwar l-użu sigur tal-prodotti.

Ġiet introdotta restrizzjoni tad-doża massima għal 100 mg darbtejn kuljum (bl-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-200 mg), restrizzjoni tal-indikazzjonijiet terapewtiċi għat-tlieta msemmija hawn fuq u t-twissijiet, prekawzjoni għall-użu u l-kontra-indikazzjonijiet. Din il-proċedura ta' riferiment ġiet konkluża fl-2004 (id-deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea nharġet fis-26 ta' April 2004) u l-informazzjoni dwar il-prodott ġiet aġġornata sussegwentement.

F'Mejju 2007, wara informazzjoni ġdida dwar każijiet ta' insuffiċjenza epatika fulminanti assoċjati mal-użu ta' nimesulide, l-Irlanda ssuspendiet l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali sistemiki kollha li fihom nimesulide u nbdiel proċedura skont l-Artikolu 107.

Il-każijiet irrapportati wrew li fl-Irlanda kien hemm assoċjazzjoni bejn insuffiċjenza epatika fulminanti mhux A, mhux B u mhux relatata mal-paracetamol li kienet teħtieġ trapjant tal-fwied oġhla b'nimesulide milli bi kwalunkwe prodott mediċinali ieħor. Xi wħud minn dawn il-każijiet kienu kkunsidrati mfixkla minn mard konkonnittanti/mediċina epatotossika u ma setgħetx tiġi konkluża relazzjoni kawżali ċara ma' nimesulide. Ġie nnotat li l-maġġoranza tad-disturbi epatiċi (56%) seħħew wara ġimagħtejn ta' kura. B'mod ġenerali u wara kunsiderazzjoni tad-dejta sottomessa, ġie konkluż li ma setgħetx tiġi eskluża zieda żgħira fir-riskju assolut għal reazzjonijiet epatotossiċi, inklużi reazzjonijiet epatiċi severi, assoċjati ma' nimesulide.

Fil-kuntest ta' din ir-reviżjoni, ġiet ikkunsidrata l-informazzjoni limitata dwar il-profil ta' tossicità gastro-intestinali ta' nimesulide meta mqabbel ma' NSAIDs oħra, u l-konsegwenzi possibbli ta' bidla għal NSAIDs oħra b'riskju oġhla ta' tossicità gastro-intestinali. Fid-dawl tal-inċertezzi dwar l-iskala u d-determinanti ta' tħsara possibbilment indotta minn nimesulide, il-bilanċ tar-riskju-benefiċċju kien ikkunsidrat bħala wieħed pożittiv soġġett għall-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u l-kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti kollha li fihom nimesulide għal użu sistemiku.

Barra minn hekk, meta wieħed iqis li r-reviżjoni u l-evalwazzjoni tad-dejta disponibbli għal nimesulide skont l-Artikolu 107 iffukat fuq is-sigurtà epatika ta' nimesulide u kienet ikkunsidrata biss informazzjoni limitata dwar il-profil tat-tossicità gastro-intestinali ta' nimesulide, ġie miftiehem li għandha ssir evalwazzjoni sħiħa tar-riskju-benefiċċju fil-qafas ta' proċedura skont l-Artikolu 31, fejn ir-riskji ta' nimesulide għandhom jiġu peżati vis-à-vis ir-riskji gastro-intestinali ta' NSAIDs oħra.

Il-miżuri addizzjonali jikkontribwixxu biex jimminimizzaw ir-riskji assoċjati mal-użu ta' nimesulide waqt l-istennija għall-evalwazzjoni sħiħa dwar ir-riskju-benefiċċju tar-riferiment skont l-Artikolu 31.

Fid-19 ta' Jannar 2010, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li jitlob lis-CHMP biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom nimesulide għall-użu sistemiku għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati.

Is-CHMP irrevoda d-dejta sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq minn studji kliniċi u mhux kliniċi, studji epidemjoloġiċi u minn rapporti spontanji.

Prodotti mediċinali li fihom Nimesulide għall-użu sistemiku huma attwalment awtorizzati fi 17-il Stat Membru bi preskrizzjoni medika biss u mqieghda fis-suq fi 15-il Stat Membru (il-Bulgarija, ir-Repubblika Ċeka, Ċipru, Franza, il-Greċja, l-Ungerija, l-Italja, il-Latvja, il-Litwanja, Malta, il-Polonja, il-Portugall, ir-Rumanija, is-Slovakkja u s-Slovenja). Wara r-riżultati tar-reviżjonijiet preċedenti skont l-Artikolu 31 u l-Artikolu 107 matul is-snin reċenti l-espożizzjoni tal-pazjent qieghda tonqos.

B'mod ġenerali l-ogħla espożizzjoni tidher fl-Italja, fil-Polonja, fi Franza u fil-Greċja. Fl-Istati Membri li fadal l-espożizzjoni tidher relattivament stabbli matul iż-żmien.

Effikaċja

L-effikaċja ta' Nimesulide fil-kura ta' uġiġħ assoċjat ma' bosta disturbi infjammatorji u bl-uġiġħ intweriet l-aktar fi studji fuq żmien qasir (sa erba' ġimgħat) b'numru limitat ta' pazjenti. Minkejja li xi riżultati ta' studji kliniċi jistgħu jissuġġerixxu bidu rapidu ta' azzjoni analġeżika assoċjata mal-użu ta' nimesulide meta mqabbel ma' NSAIDs oħra, ir-rilevanza klinika tad-differenzi mkejla fil-bidu tas-serħan mill-uġiġħ huma dubjużi.

Fuq bażi tad-dejta disponibbli, ġie konkluż li l-effikaċja ta' nimesulide ppruvata fi studji kliniċi fuq żmien qasir hija konsistenti mal-indikazzjoni għall-użu għal żmien qasir biss (jiġifieri massimu ta' 15-il jum ta' kura) kif preċedentement ristretta biex ikunu minimizzati r-riskji għal epatossicità. Ma ntwera l-ebda vantaġġ ċar u klinikament sinifikanti fuq NSAIDs oħra u, għalhekk il-Kumitat ikkunsidra li l-effikaċja ta' nimesulide hija simili għal dik ta' NSAIDs oħra disponibbli.

Sigurtà

Nimesulide huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' epatotossicità kontra l-ebda użu jew użu preċedenti. Wara r-reviżjoni tad-dejta kollha disponibbli, ġie konkluż b'mod ġenerali li nimesulide jidher li għandu l-aġħar profil ta' sigurtà għal epatotossicità meta mqabbel ma' diclofenac u naproxen, kemm għal ħsara severa fil-fwied li teħtieġ trapjant kif ukoll għal rikoveru l-isptar minħabba ħsara fil-fwied. Il-profil epatotossiku mqabbel ma' ibuprofen ivarja minn aġħar f'rapporti spontanji, għal komparabbli fir-rigward ta' dħul l-isptar minħabba ħsara fil-fwied jew ftit aħjar fir-rigward ta' ħsara severa fil-fwied li teħtieġ trapjant.

Ir-riskju assolut għal insuffiċjenza akuta tal-fwied indikata għal trapjant huwa ta' 5.64 [2.43-11.11] kull miljun sena ta' persuna u 5.90 kull biljun DDDs (dożi definiti ta' kuljum). Ir-riskju assolut għal ammissjoni fl-isptar għal epatotossicità huwa ta' madwar 30-35 kull 100,000 sena ta' persuna u r-riskju assolut għal testijiet dwar il-funzjoni abnormali tal-fwied huwa ta' madwar 1%.

L-epatotossicità ta' nimesulide kienet preċedentement evalwata taħt il-proċedura skont l-Artikolu 107 minħabba informazzjoni ġdida fir-rigward ta' każijiet ta' insuffiċjenza epatika fulminanti assoċjati mal-użu tiegħu fl-Irlanda u s-sospensjoni konsegwenti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal nimesulide f'dak l-Istat Membru. Dak iż-żmien, l-iskala taż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet epatici avversi severi b'nimesulide meta mqabbla ma' NSAIDs oħra li deheru f'rapporti spontanji, fi studji kliniċi u epidemjoloġiċi dehret żgħira, bl-eċċezzjoni tas-sinjali imqajjem mill-Irlanda. Wara r-riżultati tal-istudju SALT saru disponibbli. F'dan ir-rigward l-istudju SALT kien taġħrif ewlieni li kien mistenni li jipprovdni għarfien ulterjuri. Kif diskuss matul ir-rapport ta' valutazzjoni, l-istudju SALT ippreżenta bosta limitazzjonijiet bħan-numru żgħir ta' każijiet identifikati, il-każijiet severi kollha huma ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied u l-intervalli ta' fiduċja wiesgħin ħafna ma jagħmlux ir-riżultati robusti. Madankollu, l-istudju SALT ikkonferma s-sinjali li deher fl-Irlanda li ma kien deher fl-ebda pajjiż ieħor involut fl-istudju. Dan is-sinjali possibbilment seta' kien minħabba fatturi ambjentali u ġenetiċi nvoluti u għad irid jiġi spjegat.

Id-dejta disponibbli li tinkludi studju epidemjoloġiku ġdid (studju FVG GI) tikkonferma li l-NSAIDs kollha jistgħu jikkawżaw ħsara lil-mukoża gastroduodenali u jżidu r-riskju ta' kumplikazzjonijiet gastro-intestinali ta' fuq (UGIC). Ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet gastro-intestinali minħabba nimesulide huwa aktar baxx milli għal ketorolac, piroxicam, indomethacin u azopropazone, imma ma ġiex ippruvat li huwa konsistentement differenti mill-NSAIDs l-oħra bħal celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac, sulindac u meloxicam. Madankollu, għandu jiġi nnutat li ma hemm l-ebda paraguni diretti disponibbli, u l-intervalli ta' fiduċja jikkoinċidu b'mod konsiderevoli.

B'mod ġenerali, it-tossicità gastro-intestinali ta' nimesulide hija meqjusa komparabbli ma' NSAIDs oħra disponibbli. Meta tikkombina kemm il-ħsara lill-fwied u t-tossicità tal-GI, nimesulide jaqa' fil-medda tan-nofs tal-NSAIDs l-oħra. Il-profil ta' sigurtà f'termini ta' epatotossicità u tossicità gastro-intestinali għal nimesulide huwa muri bħala aġħar minn ta' NSAIDs alternattivi bħal diclofenac u naproxen.

L-ebda kwistjoni ġdida dwar is-sigurtà fir-rigward ta' disturbi kardjovaskulari, is-sigurtà renali, il-ġilda, is-sigurtà immunoloġika u tas-sistema nervuża ma rriżultat mid-dejta sottomessa matul din ir-reviżjoni. Jidher li l-profil tar-riskju ta' nimesulide mhuwiex aqwa minn ta' NSAIDs oħra fir-rigward ta' disturbi kardjovaskulari. Id-dejta tissuġġerixxi li s-sigurtà renali għal nimesulide hija komparabbli ma' ta' NSAIDs oħra u wkoll komparabbli jew ftit aqwa fir-rigward tal-ġilda, u s-sigurtà immunoloġika u tas-sistema nervuża.

Il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju

L-effikaċja ta' Nimesulide hija pprovata fi studji kliniċi fuq perjodu qasir, ħaġa li hija konsistenti mal-indikazzjoni għall-użu għal perjodu qasir (jiġifieri massimu ta' 15-il jum ta' kura) preċedentement introdotta biex timminimizza r-riskji għal epatotossicità. B'mod ġenerali nimesulide huwa mill-inqas effettiv daqs NSAIDs oħra fl-indikazzjonijiet għall-użu għal żmien qasir għall-uġiġħ.

Hemm żieda fir-riskju għal epatotossicità assoċjata ma' nimesulide li l-iskala tagħha għadha tqajjem incertezzi. Gie nnutat li 23% tal-każijiet epatiċi rrapportati għal nimesulide kienu jinvolvu pazjenti li rċevew kura għal indikazzjonijiet aktar kroniċi. Għalhekk il-kumitat ikkonkluda li l-użu ta' nimesulide għandu jiġi ristrett għal kundizzjonijiet akuti biss jiġifieri l-kura ta' uġiġħ akut u d-dismenorrea primarja. Fid-dawl tar-riskju ta' użu kroniku fil-kura tal-osteoartrite u bil-għan li jkompli jimminimizza r-riskji assoċjati ma' nimesulide, is-CHMP ikkonkluda li nimesulide ma għadx għandu riskju-benefiċċju pożittiv għal din l-indikazzjoni.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment li sar skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, għall-prodotti mediċinali li fihom nimesulide għall-użu sistemiku.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli sottomessa dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodotti li fihom nimesulide għall-użu sistemiku.
- Il-Kumitat ikkunsidra li ntweriet evidenza tal-effikaċja klinika ta' prodotti li fihom nimesulide għall-użu sistemiku fl-indikazzjonijiet għall-kura fuq żmien qasir. Ma ntwerja l-ebda vantaġġ ċar u klinikament sinifikanti fuq NSAIDs oħra u, għalhekk il-Kumitat ikkunsidra li l-effikaċja ta' nimesulide hija simili għal dik ta' NSAIDs oħra disponibbli.
- Il-Kumitat ikkunsidra li t-tossicità gastro-intestinali ġenerali b'nimesulide hija komparabbli ma' NSAIDs oħra iżda li nimesulide huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju għal epatotossicità. Il-profil ta' sigurtà kkombinat f'termini ta' epatotossicità u tossicità gastro-intestinali għal nimesulide jidher bħala aġġar minn dawk ta' xi wħud minn ta' NSAIDs alternattivi oħra bħal diclofenac u naproxen. Barra minn hekk, il-limitazzjonijiet tad-dejta attwali disponibbli jwasslu għal incertezzi dwar l-epatotossicità, u t-tħassib jibqa' speċjalment bl-użu fit-tul ta' nimesulide.
- Meta wieħed iqis it-tul massimu tal-kura ta' 15-il jum biex jiġi minimizzat ir-riskju għal epatotossicità u bil-għan li jkompli jimminimizza r-riskji assoċjati ma' nimesulide, il-Kumitat ikkunsidra li l-użu ta' nimesulide għandu jiġi ristrett għal kundizzjonijiet akuti biss jiġifieri l-kura tal-uġiġħ akut u d-dismenorrea primarja.
- Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li hemm riskju ta' użu kroniku ta' nimesulide fil-"kura sintomatika ta' osteoartrite bl-uġiġħ" u kkonkluda li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' prodotti mediċinali li fihom nimesulide għall-użu sistemiku ma għadx favorevoli għal din l-indikazzjoni.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għal prodotti mediċinali li fihom nimesulide għall-użu sistemiku li għalihom saret referenza f'Anness I, soġġett għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV u li għalihom l-emendi tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.