

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo presentati dall'EMA

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti nimesulide (formulazioni sistemiche) (cfr. allegato I)

Nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), inibitore preferenziale dell'enzima COX-2, autorizzato in Europa dal 1985. È indicato nel trattamento di seconda linea del dolore acuto e nel trattamento sintomatico dell'osteoartrosi dolorosa e della dismenorrea primaria. La dose raccomandata è di 100 mg due volte al giorno e la durata massima del trattamento è di 15 giorni; la durata minima è raccomandata per ridurre gli effetti indesiderati.

Nel 2002 nimesulide è stata oggetto di un deferimento al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ai sensi dell'articolo 31, in seguito alla sospensione a livello nazionale delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti nimesulide, dapprima in Finlandia e successivamente in Spagna, provocata da timori sull'epatotossicità.

Alla luce dell'analisi di tutti i dati disponibili all'epoca, si è concluso che l'incidenza di reazioni epatiche associate al trattamento con nimesulide era leggermente superiore rispetto ad altri FANS, ma che non c'erano segnali di un aumento dell'incidenza di gravi reazioni epatiche. Si è concluso che il profilo rischi/benefici rimaneva favorevole, purché fossero introdotte modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio, compresa l'adozione di restrizioni per l'uso sicuro dei prodotti.

Tra le modifiche introdotte si annoverano la riduzione della dose massima a 100 mg due volte al giorno (e il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio per il dosaggio di 200 mg), una limitazione delle indicazioni terapeutiche alle tre indicazioni summenzionate e l'introduzione di avvertenze, precauzioni d'impiego e controindicazioni. La procedura di deferimento si è conclusa nel 2004 (la decisione della Commissione europea è stata adottata il 26 aprile 2004) e le informazioni sul prodotto sono state aggiornate di conseguenza.

Nel maggio 2007, in seguito alla pubblicazione di nuove informazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante associati all'uso di nimesulide, l'Irlanda ha sospeso le autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio per tutti i medicinali sistemici contenenti nimesulide ed è stata avviata una procedura ai sensi dell'articolo 107.

In Irlanda il trattamento con nimesulide è stato associato a un numero superiore di casi di insufficienza epatica fulminante non-A, non-B, non correlata a paracetamolo che richiedevano un trapianto di fegato rispetto a qualsiasi altro medicinale. Tuttavia si è stabilito che alcuni dei casi segnalati fossero confusi da medicinali in grado di dare epatotossicità/destinati a malattie concomitanti e non si è potuta stabilire una chiara relazione causale con nimesulide. Si è osservato che la maggior parte dei disturbi epatici (56%) si era verificata dopo due settimane di trattamento. Nel complesso, e dopo un'ulteriore analisi dei dati presentati, si è giunti alla conclusione che non si potesse escludere un lieve aumento del rischio assoluto di reazioni epatotossiche, comprese reazioni epatiche avverse gravi, in associazione al trattamento con nimesulide.

Nell'ambito di tale revisione si è tenuto conto delle scarse informazioni disponibili sul profilo di tossicità gastrointestinale di nimesulide rispetto ad altri FANS, e delle possibili conseguenze di passare ad altri FANS con un più elevato rischio gastrointestinale. In considerazione delle incertezze riguardanti l'entità e i fattori causali del possibile danno indotto da nimesulide, si è ritenuto che il profilo rischi/benefici rimanesse favorevole, purché fossero introdotte modifiche alle informazioni sul prodotto e alle condizioni di immissione in commercio per tutti i prodotti contenenti nimesulide per uso sistemico.

Inoltre, considerando che la revisione e la valutazione dei dati disponibili per nimesulide ai sensi dell'articolo 107 si erano concentrate sulla sicurezza epatica di nimesulide e che erano state analizzate soltanto informazioni limitate sul profilo di tossicità gastrointestinale di nimesulide, si è stabilito di effettuare una valutazione completa dei rischi e dei benefici nell'ambito della procedura prevista dall'articolo 31, confrontando i rischi di nimesulide con i rischi gastrointestinali di altri FANS.

Le misure aggiuntive adottate avrebbero contribuito a ridurre i rischi associati con l'impiego di nimesulide, in attesa dell'esito della valutazione completa dei rischi e dei benefici prevista dal deferimento ai sensi dell'articolo 31.

Il 19 gennaio 2010 la Commissione europea ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al CHMP di formulare un parere sull'opportunità di confermare, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti nimesulide per uso sistemico.

Il CHMP ha esaminato i dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio riconducibili a studi clinici e non clinici, studi epidemiologici e segnalazioni spontanee.

I medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide sono attualmente autorizzati in 17 Stati membri soltanto su prescrizione medica e sono commercializzati in 15 Stati membri (Bulgaria, Cipro, Francia, Grecia, Italia, Lettonia, Lituania, Malta, Polonia, Portogallo, Repubblica ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia e Ungheria). L'esposizione dei pazienti è diminuita negli ultimi anni, dopo gli esiti delle precedenti revisioni di cui agli articoli 31 e 107. Nel complesso l'esposizione più alta si osserva in Italia, Polonia, Francia e Grecia. Nei restanti Stati membri l'esposizione appare relativamente costante nel tempo.

Efficacia

L'efficacia di nimesulide nel trattamento analgesico associato a svariati disturbi infiammatori e dolorosi è stata dimostrata perlopiù in studi di breve termine (fino a quattro settimane) con un limitato numero di pazienti. Nonostante i risultati di alcuni studi clinici possano suggerire una rapida insorgenza dell'azione analgesica associata all'impiego di nimesulide rispetto ad altri FANS, l'importanza clinica delle differenze registrate nella rapidità con cui si instaura il sollievo della sintomatologia dolorosa rimane dubbia.

Sulla base dei dati disponibili si è giunti alla conclusione che l'efficacia dimostrata di nimesulide negli studi clinici di breve termine è conforme soltanto con l'indicazione all'impiego di breve termine (ossia per un massimo di 15 giorni di trattamento) fissato precedentemente al fine di ridurre il rischio di epatotossicità. Poiché non è stato dimostrato un vantaggio chiaro e clinicamente significativo rispetto ad altri FANS, il comitato considera l'efficacia di nimesulide simile a quella di altri FANS disponibili in commercio.

Sicurezza

Nimesulide è associato a un accresciuto rischio di epatotossicità rispetto al non utilizzo o all'utilizzo in passato. Alla luce dell'analisi di tutti i dati disponibili, in generale si conclude che nimesulide possiede un profilo di sicurezza apparentemente peggiore per quanto concerne l'epatotossicità rispetto a diclofenac e naproxen, in termini sia di danni epatici gravi che richiedono un trapianto sia di ospedalizzazione per epatopatia. Il profilo epatotossico rispetto a ibuprofen oscilla da peggiore nelle segnalazioni spontanee a simile per quanto riguarda i ricoveri per danno al fegato fino a leggermente migliore in riferimento ai danni epatici gravi che richiedono un trapianto.

Il rischio assoluto di insufficienza epatica acuta indicata per il trapianto è di 5,64 [2,43-11,11] per milione di persone-anni e di 5,90 per miliardo di DDD (dose definita giornaliera). Il rischio assoluto di ricovero per epatotossicità si aggira intorno a 30-35 per 100 000 persone-anni, mentre il rischio assoluto per risultati anomali nei test della funzionalità epatica è pari a circa l'1%.

L'epatotossicità di nimesulide è stata valutata in precedenza nell'ambito della procedura di cui all'articolo 107, avviata in seguito alla pubblicazione di nuove informazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante associati all'uso di questo farmaco in Irlanda e alla conseguente sospensione delle autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio per nimesulide in questo Stato membro. All'epoca l'entità del rischio accresciuto di reazioni epatiche avverse gravi con nimesulide rispetto ad altri FANS riportate in segnalazioni spontanee, studi clinici e studi epidemiologici sembrava lieve, a eccezione del segnale epatotossico registrato in Irlanda. Successivamente è stato tuttavia pubblicato lo studio SALT, che ha fornito informazioni fondamentali per approfondire le conoscenze scientifiche. Come si è avuto modo di appurare nella relazione di valutazione, lo studio SALT presentava diversi limiti come il numero esiguo di casi individuati, il fatto che si trattasse esclusivamente di casi gravi di insufficienza epatica acuta e la presenza di intervalli di confidenza molto ampi, il che rendeva poco robusti i risultati. Nonostante ciò, lo studio SALT confermava le segnalazioni registrate in Irlanda, che invece non interessavano altri paesi partecipanti allo studio. Tali segnalazioni potevano essere dovute a fattori ambientali e genetici, e devono ancora essere chiarite.

I dati disponibili, compreso un nuovo studio epidemiologico (studio FVG GI), confermano che tutti i FANS possono indurre danni alla mucosa gastroduodenale e comportare un rischio accresciuto di complicazioni del tratto gastrointestinale. Il rischio di complicazioni gastrointestinali dovuto a nimesulide è minore rispetto a ketorolac, piroxicam, indometacina e azopropazone, ma non è dimostrato che sia significativamente diverso dal rischio presentato da altri FANS come celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac, sulindac e meloxicam. È bene notare tuttavia che non sono disponibili confronti diretti e che si registrano notevoli sovrapposizioni negli intervalli di confidenza.

Nel complesso, la tossicità gastrointestinale di nimesulide è considerata analoga a quella di altri FANS presenti in commercio. Considerando sia il danno epatico sia la tossicità gastrointestinale,

nimesulide si colloca nella fascia centrale dei FANS. È stato dimostrato che il profilo di sicurezza in termini di epatotossicità e tossicità gastrointestinale per nimesulide è peggiore rispetto a FANS alternativi come diclofenac e naproxen.

Dai dati presentati nell'ambito del presente esame non sono emerse nuove informazioni sulla sicurezza per quanto concerne disturbi cardiovascolari, sicurezza renale, cute, sicurezza del sistema immunitario e nervoso. In merito ai disturbi cardiovascolari pare che il profilo dei rischi di nimesulide non sia migliore di quello di altri FANS. I dati disponibili suggeriscono che la sicurezza renale di nimesulide è pari a quella di altri FANS, mentre il profilo di sicurezza è simile se non leggermente favorevole per quanto concerne cute e sistema immunitario e nervoso.

Rapporto rischi/benefici

È stato dimostrato in studi clinici di breve termine che l'efficacia di nimesulide è conforme soltanto con l'indicazione all'impiego di breve termine (ossia per un massimo di 15 giorni di trattamento) fissata precedentemente al fine di ridurre il rischio di epatotossicità. Nel complesso nimesulide è perlomeno altrettanto efficace di altri FANS nelle indicazioni di impiego nel breve termine come antidolorifico.

Il rischio di epatotossicità è maggiore con nimesulide e permangono incertezze in merito all'entità di tale rischio. Si è notato che il 23% dei casi di danno epatico riferiti con nimesulide riguardava pazienti trattati per indicazioni croniche. Pertanto, il comitato ha concluso che l'uso di nimesulide sia limitato alle condizioni acute, ossia soltanto al trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria. In considerazione del rischio di uso cronico nel trattamento dell'osteoartrosi e al fine di ridurre ulteriormente i rischi associati a nimesulide, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici non sia più favorevole per questa indicazione.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo

Considerato che

- il comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti nimesulide per uso sistemico;
- il comitato ha preso in considerazione tutti i dati disponibili relativi alla sicurezza e all'efficacia dei prodotti contenenti nimesulide per uso sistemico;
- il comitato ha ritenuto che l'efficacia clinica dei prodotti contenenti nimesulide per uso sistemico sia stata dimostrata per le indicazioni al trattamento nel breve periodo. Poiché tuttavia non è stato dimostrato un vantaggio chiaro e clinicamente significativo rispetto ad altri FANS, il comitato considera l'efficacia di nimesulide simile a quella di altri FANS disponibili in commercio;
- il comitato ha ritenuto che la tossicità gastrointestinale generale di nimesulide sia simile a quella di altri FANS, ma che nimesulide sia associato a un aumentato rischio di epatotossicità. È stato dimostrato che il profilo di sicurezza combinato in termini di epatotossicità e tossicità gastrointestinale per nimesulide è peggiore rispetto ad alcuni altri FANS alternativi come diclofenac e naproxen. Inoltre l'esiguità dei dati attualmente disponibili determina incertezze riguardo all'epatotossicità e permangono dubbi, in modo particolare circa l'impiego prolungato di nimesulide;
- considerando la durata massima di 15 giorni di trattamento fissata allo scopo di ridurre al minimo il rischio di epatotossicità e di diminuire ulteriormente i rischi associati all'impiego di nimesulide, il comitato ha ritenuto che l'uso di nimesulide debba essere limitato esclusivamente alle condizioni acute, vale a dire al trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria;
- alla luce di quanto precede il comitato ha ritenuto che sussiste un rischio per l'uso cronico di nimesulide nel "trattamento sintomatico dell'osteoartrosi dolorosa" e ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti nimesulide per uso sistemico non è più favorevole per questa indicazione.

Pertanto il CHMP ha raccomandato la modifica delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti nimesulide per uso sistemico di cui all'allegato I, fatte

salve le condizioni riportate nell'allegato IV. Le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo figurano nell'allegato III.