

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL MANTENIMENTO DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DELLE MODIFICHE DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI NIMESULIDE (FORMULAZIONI SISTEMICHE) (cfr. allegato I)

Nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), disponibile solo su prescrizione medica e autorizzato in Europa dal 1985.

Attualmente i farmaci contenenti nimesulide sono commercializzati in più di 50 paesi del mondo, in particolare in Europa e nell'America meridionale.

In Europa, nimesulide è autorizzato a livello nazionale in 17 Stati membri (Austria, Belgio, Bulgaria, Repubblica ceca, Cipro, Francia, Grecia, Ungheria, Italia, Lettonia, Lituania, Malta, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia e Slovenia).

Nel 2002, dopo la sospensione della sua autorizzazione in Finlandia e successivamente in Spagna, provocata da timori sull'epatossicità, Nimesulide ha formato oggetto di un deferimento al CHMP, ai sensi dell'articolo 31. A seguito del deferimento si concludeva, con posizioni divergenti presentate da Finlandia, Spagna e Irlanda, che il profilo rischi-benefici di nimesulide per uso sistemico, previa revisione delle informazioni sul prodotto, rimaneva favorevole, con una restrizione della dose orale massima a 100 mg due volte al giorno. La decisione è stata approvata dalla Commissione europea nell'aprile 2004 e le informazioni sul prodotto sono state successivamente modificate per controindicarne l'uso nei pazienti affetti da insufficienza epatica e per includervi avvertenze sul rischio di contrarre epatite, epatite fulminante (compresi i casi letali), itterizia e colestasi. Informazioni sul prodotto armonizzate sono state introdotte negli Stati membri verso la fine del 2004 e l'inizio del 2005.

Il 15 maggio 2007, in seguito alla pubblicazione di nuove informazioni sulla sicurezza relativi a casi di insufficienza epatica fulminante associati a nimesulide, l'Irish Medicines Board ha sospeso le autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio per tutti i medicinali sistemici contenenti nimesulide disponibili in Irlanda. In conformità dell'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, l'Irish Medicines Board ne ha informato l'EMA, gli altri Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC).

Durante la riunione plenaria nel maggio 2007, il CHMP ha considerato i nuovi dati sulla sicurezza provenienti dall'Irlanda riguardanti il rischio di insufficienza epatica fulminante associata a nimesulide, come pure i dati derivanti dalla letteratura pubblicata, e ha concluso che i dati di epatossicità su nimesulide dovevano essere rivisti in conformità dell'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Il CHMP ha esaminato i dati presentati, tra cui le risposte fornite dai titolari dell'AIC, i dati sulla farmacovigilanza forniti dagli Stati membri, i dati messi a disposizione dall'EMA e la letteratura esistente. L'esame si è focalizzato sulla sicurezza epatica di nimesulide alla luce del timore significativo emergente dai dati irlandesi e nel quadro del campo di applicazione dell'articolo 107.

Il segnale epatotossico osservato in Irlanda ha mostrato che nimesulide era 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 in Irlanda rispetto a qualsiasi altro medicinale. Alcuni dei casi segnalati erano tuttavia confusi da medicinali in grado di dare epatotossicità/destinati a malattie concomitanti e non si è potuta stabilire una chiara relazione causale con nimesulide.

La valutazione dei dati generali delle segnalazioni spontanee successive all'immissione in commercio, degli studi clinici e dei dati epidemiologici dimostra una frequenza più elevata di reazioni epatiche avverse gravi con nimesulide rispetto ad altri FANS. Tuttavia, ad eccezione del segnale di gravi reazioni epatiche avverse menzionato dall'Irlanda, l'esame dei dati generali presentati non modifica il profilo di sicurezza di nimesulide definito in seguito al precedente parere del CHMP.

Il CHMP ha considerato il profilo di tossicità gastrointestinale di nimesulide rispetto ad altri FANS e le eventuali conseguenze di passare ad altri FANS con un più elevato rischio gastrointestinale. La valutazione di queste conseguenze era corroborata da una simulazione dell'impatto possibile del ritiro di nimesulide in Italia. Detta simulazione ha evidenziato una riduzione notevole dei ricoveri in ospedale per lesioni epatiche mentre i ricoveri in ospedale da tossicità gastrointestinale potrebbero aumentare.

Infine, sulla base dei dati presentati dal titolare dell'AIC, la maggior parte dei disturbi epatici (56%) si verificava dopo due settimane di trattamento, per cui un periodo di trattamento non superiore a 15 giorni potrebbe limitare il rischio di lesioni epatiche acute.

Dopo aver considerato tutte le prove disponibili, il CHMP ha concluso che i dati non confortavano una sospensione di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in Europa.

Il CHMP ha concordato che le misure di riduzione del rischio adottate alla fine del primo deferimento sono state in grado di contenere l'incidenza delle lesioni epatiche più gravi. L'uso di nimesulide nel rigoroso rispetto delle raccomandazioni figuranti nelle informazioni sul prodotto ha dimostrato ugualmente la sua efficacia nel ridurre la tossicità epatica. Le restrizioni supplementari indicate nelle informazioni sul prodotto, assieme ad una limitazione della durata del trattamento e al ritiro delle confezioni contenenti più di 30 unità, mirano a ridurre ulteriormente tale rischio, come pure le condizioni (cfr. allegato IV) e le attività didattiche e informative condotte dalle autorità nazionali competenti nei confronti dei medici prescriventi e i pazienti.

L'esame ha concluso che un aumento ridotto del rischio assoluto di reazioni epatossiche associate a nimesulide non può essere escluso, sebbene il rapporto rischi-benefici rimanga positivo.

Nel complesso, il profilo rischi-benefici dei farmaci contenenti nimesulide per uso sistemico rimane favorevole e le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti nimesulide per uso sistemico dovrebbero essere mantenute con le seguenti restrizioni:

- la decisione di prescrivere nimesulide dovrebbe essere basata su una valutazione dei rischi complessivi dei singoli pazienti;
- la durata massima del ciclo terapeutico con nimesulide è di 15 giorni. Pertanto, le confezioni contenenti più di 30 unità dovrebbero essere ritirate e non autorizzate;
- al riassunto delle caratteristiche del paziente e al foglio illustrativo sono state aggiunte nuove controindicazioni e avvertenze rafforzate al fine di limitare l'esposizione di nimesulide ai pazienti senza fattori di rischio concernenti le reazioni epatiche.

Inoltre, il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio è correlato alle seguenti condizioni:

- trasmissione di aggiornamenti semestrali in materia di sicurezza (PSUR);
- realizzazione di uno studio retrospettivo, seguito da uno studio prospettico in centri di trapianti;
- aggiornamento del piano di gestione del rischio;
- informazione degli operatori sanitari mediante una lettera diretta ("*Direct Healthcare Professional Communication*").

MOTIVI DEL MANTENIMENTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DELLE MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili sull'epatossicità, il CHMP è giunto alle seguenti conclusioni:

- nimesulide ha dimostrato una frequenza più elevata di reazioni epatiche avverse gravi ma il profilo di sicurezza generale di nimesulide non è modificato;
- il CHMP ha considerato il profilo di tossicità gastrointestinale di nimesulide e le eventuali conseguenze del passaggio ad altri FANS;
- la limitazione del trattamento con nimesulide a 15 giorni al massimo può ridurre il rischio di lesioni epatiche acute.

Il CHMP ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali di cui all'allegato I della decisione e la modifica delle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo delle formulazioni sistemiche di nimesulide, come indicato nell'allegato III della decisione, in conformità all'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. Le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio figurano nell'allegato IV della presente decisione.