

AGGIORNAMENTO NIMESULIDE

Evento: revisione del rapporto beneficio/rischio, Luglio-Agosto 2004

Nel giugno 2004 il Ministero della Salute ha reso noto che il Comitato Scientifico delle EMA (CHMP) dopo un'ulteriore revisione del profilo di sicurezza ed efficacia di nimesulide, ha concluso che il rapporto rischio/beneficio continua ad essere favorevole (cfr DsF 5/2003, pag. 275). Secondo le evidenze attualmente disponibili risulta che la frequenza di serie reazioni avverse epatiche associate a nimesulide è da considerarsi molto rara e sovrapponibile a quella degli altri FANS. Contestualmente, la Commissione Europea ha aggiornato il RCP del farmaco, armonizzando le indicazioni terapeutiche nei 10 Paesi dell'UE in cui è in commercio. Lo schema posologico di nimesulide è stato ulteriormente definito: la dose giornaliera massima per via orale è di 100 mg/2v/die (in precedenza era incrementabile fino a 200 mg/2v/die) ed il trattamento deve avere la più breve durata possibile. La terapia deve essere interrotta nei pazienti con sintomi di danno epatico, i quali non dovranno essere riesposti a nimesulide. La Commissione Europea, inoltre, ha ritirato l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) delle specialità per os contenenti nimesulide alla dose di 200 mg, (in Italia sono in commercio solo le supposte).

Modalità di comunicazione: Nota informativa importante del Ministero della Salute, pubblicata nel giugno 2004.

Misure adottate: modifica del RCP e del Foglio Illustrativo nelle sezioni indicazioni terapeutiche, posologia, controindicazioni, avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego, effetti indesiderati.

Risultati revisioni EMEA ed FDA, Novembre-Dicembre 2005

Il 17 Ottobre 2005 l'EMA ha pubblicato la revisione sulla sicurezza cardiovascolare, gastrointestinale e cutanea dei FANS non selettivi annunciata lo scorso Giugno. L'EMA ha sostanzialmente confermato informazioni già note: i FANS non selettivi, da assumere alla dose minima efficace per il più breve tempo possibile, sono controindicati nella grave insufficienza cardiaca; pazienti con storia di ulcera peptica, emorragie gastrointestinali e ipertensione devono essere monitorati; serie reazioni avverse cutanee, anche fatali (Sindrome di Stevens Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi tossica epidermica) sono molto rare. L'FDA, già a Giugno, invece, aveva imposto di aggiungere un boxed warning negli RCP sia dei FANS con obbligo di prescrizione sia di quelli da banco in cui fosse evidenziato il potenziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari e gastrointestinali gravi

Evento: aumento rischio trombotico, Settembre-Ottobre 2006

A seguito della revisione dell'ottobre 2005, nella quale il rischio cardiovascolare (edema, ipertensione, insufficienza cardiaca) viene esteso a tutti i principi attivi di questa classe, il 24 ottobre 2006 l'EMA ha pubblicato i risultati definitivi della revisione sul profilo di sicurezza, in particolare cardiovascolare, dei FANS non selettivi, iniziata il 21 settembre su richiesta dell'Agenzia francese (Afssaps). I risultati hanno evidenziato un modesto aumento del rischio assoluto di eventi trombotici arteriosi (infarto del miocardio e stroke) correlato ai FANS non selettivi considerati (diclofenac, etodolac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, meloxicam, nabumetone, naprossene e nimesulide), il cui rapporto beneficio/rischio rimane comunque positivo quando impiegati a breve termine e alle dosi minime efficaci. È ancora in corso la valutazione del profilo di sicurezza di piroxicam il cui rischio gastrointestinale e di serie reazioni cutanee appare maggiore rispetto agli altri FANS. I dati utilizzati nella revisione provengono dall'analisi preliminare dello studio MEDAL (Multinational Etoricoxib versus Diclofenac Arthritis Long-term: diclofenac 150 mg/die vs etoricoxib 60 o 90 mg/die) e da metanalisi di studi clinici ed epidemiologici su FANS e COXIB. L'aumento del rischio di infarto e di stroke è stato evidenziato con alte dosi di diclofenac (150 mg/die) e di ibuprofene (2.400 mg/die ma non a dosi > 1.200 mg/die) ma non di naprossene (1.000 mg/die) il cui presunto effetto cardioprotettivo è stato definitivamente smentito. Per quanto riguarda i COXIB, in attesa di analizzare i risultati definitivi dello studio MEDAL, l'EMA rileva un aumento del rischio di infarto del miocardio dose-correlato, (la cui insorgenza è precoce e persiste per tutta la durata del trattamento) di circa 3 eventi/1.000 pazienti/anno.

Eventi: insufficienza epatica grave, sospensione in Irlanda, Maggio-Giugno 2007

Il 15 maggio 2007 l'Agenzia regolatoria irlandese ha disposto la sospensione della commercializzazione di nimesulide in seguito alla revisione di dati postmarketing e della segnalazione di 6 casi di insufficienza epatica grave che hanno richiesto il trapianto di fegato. L'Agenzia irlandese, inoltre, ha chiesto all'EMA un'ulteriore revisione del profilo di sicurezza dell'antinfiammatorio, il cui esito dovrebbe essere reso noto il prossimo luglio. In ordine temporale, questa è la terza revisione cui l'Agenzia europea sottopone nimesulide, la cui incidenza di serie ADR epatiche è sempre stata definita molto rara: la prima revisione, conclusa nel luglio 2003 (cfr DsF 5/2003, pag. 275), è stata effettuata in seguito alla sospensione del farmaco in Finlandia e in Spagna nel 2002 e la seconda, del giugno 2004 (cfr DsF 4/2004, pagg. 209-10), ha determinato la restrizione dello schema posologico autorizzato alla dose massima di 100 mg/2 volte/die, per il più breve tempo possibile.

BIBLIOGRAFIA

Nota informativa importante del Ministero della Salute. <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp?id=41>

G.U. n. 157 del 7 luglio 2004.

Scrip Daily News Alert 2004; 2953: 21.

EMA-Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Opinion following an Article 31 Referral. Nimesulide containing medicinal products. <http://www.emea.eu.int>

EMA Press release, 17 October 2005. <http://www.emea.eu.int> (accesso del 17.10.2005).

EMA Press release, 27 June 2005. <http://www.emea.eu.int> (accesso del 27.06.2005).

Medwatch-June 2005 Drug information page.Htm"> <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.Htm> (accesso del 17.10.2005).

EMA Press release, 24 October 2006: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/41313606.pdf> (accesso del 24.10.2006).

Comunicato stampa EMA, Parere del CHMP. <http://www.agenziafarmaco.it> (accesso del 24.10.2006).

Afssaps, Communiqué de presse, 26 septembre 2006. Evaluation des nouvelles données de tolérance cardiovasculaire: Le rapport bénéfice/risque des AINS reste favorable mais les précautions d'emploi doivent être renforcées. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/indco4.htm> (accesso del 24.10.2006).

Safety of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). < a href = http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025040&ssTargetNodeId=221 > http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025040&ssTargetNodeId=221 (accesso del 24.10.2006).

Comunicato stampa AIFA, 15 maggio 2007. www.agenziafarmaco.it (accesso del 15.05.2007).

EMA-Press Release, 25 May 2007. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use, 21-24 May 2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/23138207en.pdf> (accesso del 01.06.2007).

Luglio-Agosto 2007