

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον EMA**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστημική χρήση (βλ. Παράρτημα Ι)

Η νιμεσουλίδη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) με δράση, κατά κύριο λόγο, την αναστολή του ενζύμου κυκλο-οξυγενάσης 2 (COX-2), το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη από το 1985. Ενδείκνυται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής του οξέος πόνου, για τη συμπτωματική θεραπεία της επώδυνης οστεοαρθρίτιδας και για την πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα, η μέγιστη διάρκεια θεραπείας είναι 15 ημέρες, ενώ συνιστάται η μικρότερη διάρκεια θεραπεία για λόγους ελαχιστοποίησης της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το 2002, η νιμεσουλίδη αποτέλεσε αντικείμενο της διαδικασίας παραπομπής της CHMP δυνάμει του άρθρου 31, μετά την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη στη Φινλανδία και, ακολούθως, στην Ισπανία λόγω ανησυχιών σχετικά με την ηπατοτοξικότητα.

Μετά από την εξέταση όλων των τότε διαθέσιμων δεδομένων, διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία νιμεσουλίδης ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ, χωρίς όμως να διαπιστωθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων. Διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου παραμένει θετική με την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των αδειών κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων ορισμένων περιορισμών για τη διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης του προϊόντος.

Οι αλλαγές που έγιναν αφορούσαν τον περιορισμό της μέγιστης δόσης σε 100 mg δύο φορές την ημέρα (με απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας για τα 200 mg), τον περιορισμό των θεραπευτικών ενδείξεων στις τρεις προαναφερθείσες και την τροποποίηση των προειδοποιήσεων, των προφυλάξεων κατά τη χρήση και των αντενδείξεων. Η εν λόγω διαδικασία παραπομπής ολοκληρώθηκε το 2004 (η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 26 Απριλίου 2004) με επακόλουθο την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος.

Τον Μάιο του 2007, κατόπιν νέων πληροφοριών σχετικά με περιστατικά οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που σχετίζονται με τη χρήση νιμεσουλίδης, η Ιρλανδία ανέστειλε τις άδειες κυκλοφορίας όλων των συστημικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη και εκκινήθηκε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 107.

Τα αναφερθέντα περιστατικά κατέδειξαν ότι στην Ιρλανδία ο συσχετισμός της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που απαιτεί μεταμόσχευση του ήπατος και δεν οφείλεται σε ηπατίτιδα Α, ηπατίτιδα Β ή παρακεταμόλη είναι πιο σημαντικός με τη νιμεσουλίδη σε σύγκριση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ορισμένα από αυτά τα περιστατικά θεωρείται ότι συγχέονται με τη συντρέχουσα νόσο/ηπατο-τοξική φαρμακευτική αγωγή, γεγονός που δεν επιτρέπει τη διατύπωση σαφούς αιτιολογικής σχέσης με τη νιμεσουλίδη. Σύμφωνα με τα στοιχεία, η πλειονότητα των ηπατικών διαταραχών (56%) παρατηρήθηκε μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας. Μετά από εξέταση των υποβληθέντων δεδομένων διατυπώθηκε το γενικό συμπέρασμα ότι μια μικρή αύξηση στον απόλυτο κίνδυνο ηπατοτοξικών αντιδράσεων, περιλαμβανομένων των σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων, που σχετίζονται με νιμεσουλίδη, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, λήφθηκαν υπόψη λίγες πληροφορίες σχετικά με την εικόνα της γαστρεντερικής τοξικότητας της νιμεσουλίδης σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ, καθώς επίσης και σχετικά με τις πιθανές συνέπειες της αντικατάστασης της θεραπείας με άλλα ΜΣΑΦ που ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας. Λαμβανομένων υπόψη των αμφιβολιών σχετικά με το μέγεθος και τους καθοριστικούς παράγοντες της δυνητικής βλάβης από τη χορήγηση νιμεσουλίδης, η σχέση οφέλους/κινδύνου κρίθηκε θετική με την επιφύλαξη τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και στους όρους για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστημική χρήση.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη ότι η εξέταση και αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τη νιμεσουλίδη δυνάμει του άρθρου 107 επικεντρώνεται στην ηπατική ασφάλεια της νιμεσουλίδης, όπως και ότι εξετάστηκαν περιορισμένες μόνο πληροφορίες σχετικά με την εικόνα γαστρεντερικής τοξικότητας της νιμεσουλίδης, συμφωνήθηκε ότι πρέπει να διενεργηθεί πλήρης αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 31, όπου οι κίνδυνοι που

συνδέονται με τη νιμεσουλίδη πρέπει να σταθμιστούν ένας προς έναν έναντι των γαστρεντερικών κινδύνων άλλων ΜΣΑΦ.

Τα πρόσθετα μέτρα συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση νιμεσουλίδης, εν αναμονή της πλήρους αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31.

Στις 19 Ιανουαρίου 2010, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από τη CHMP να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστημική χρήση πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα από κλινικές και μη κλινικές μελέτες, επιδημιολογικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές που υποβλήθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστημική χρήση έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας επί του παρόντος σε 17 κράτη μέλη, αποκλειστικά ως συνταγογραφούμενα φάρμακα, και κυκλοφορούν σε 15 κράτη μέλη (Βουλγαρία, Τσεχική Δημοκρατία, Κύπρος, Γαλλία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιταλία, Λεττονία, Λιθουανία, Μάλτα, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία και Σλοβενία). Η έκθεση των ασθενών στη νιμεσουλίδη παρουσιάζει πτωχική τάση τα τελευταία χρόνια, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των προηγούμενων επισκοπήσεων δυνάμει του άρθρου 31 και του άρθρου 107. Συνολικά, η μεγαλύτερη έκθεση παρατηρείται στην Ιταλία, την Πολωνία, τη Γαλλία και την Ελλάδα. Στα υπόλοιπα κράτη μέλη η έκθεση παραμένει σε σχετικά σταθερά επίπεδα με την πάροδο των ετών.

### **Αποτελεσματικότητα**

Οι περισσότερες βραχυχρόνιες μελέτες (διάρκειας έως τεσσάρων εβδομάδων) με περιορισμένο αριθμό ασθενών κατέδειξαν αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης στη θεραπεία του πόνου σε αρκετές φλεγμονώδεις και επώδυνες διαταραχές. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ορισμένα αποτελέσματα κλινικών μελετών τα οποία υποδεικνύουν ενδεχομένως ταχεία έναρξη της αναλγητικής δράσης της νιμεσουλίδης σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ, η κλινική σημασία των μετρηθεισών διαφορών στην έναρξη της ανακούφισης από τον πόνο είναι αμφισβητούμενη.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, διατυπώνεται το συμπέρασμα ότι η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες συνάδει με την ένδειξη αποκλειστικά για βραχυχρόνια χρήση (δηλαδή μέγιστη διάρκεια θεραπείας 15 ημέρες), όπως είχε ήδη διατυπωθεί για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων ηπατοτοξικότητας. Δεν έχει καταδειχθεί κανένα σαφές και κλινικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι άλλων ΜΣΑΦ και, συνεπώς, η επιτροπή κρίνει ότι η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης είναι παρόμοια με αυτή των υπολοίπων διαθέσιμων ΜΣΑΦ.

### **Ασφάλεια**

Η νιμεσουλίδη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας έναντι της μη χρήσης ή της χρήσης κατά το παρελθόν. Μετά την εξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, διατυπώνεται το γενικό συμπέρασμα ότι αναφορικά με την ηπατοτοξικότητα η νιμεσουλίδη παρουσιάζει τη χειρότερη εικόνα ασφάλειας σε σύγκριση με τη δικλοφαινάκη και τη ναπροξένη, τόσο για τη σοβαρή ηπατική βλάβη που απαιτεί μεταμόσχευση όσο και για τη νοσηλεία λόγω ηπατικής βλάβης. Η ηπατοτοξική εικόνα σε σύγκριση με την ιβουπροφένη ποικίλλει από «χειρότερη» σε ό,τι αφορά τις αυθόρμητες αναφορές έως «συγκρίσιμη» σε ό,τι αφορά τη νοσηλεία για ηπατικές βλάβες ή «ελαφρώς καλύτερη» σε ό,τι αφορά τις σοβαρές ηπατικές βλάβες που απαιτούν μεταμόσχευση.

Ο απόλυτος κίνδυνος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που καθιστά απαραίτητη τη μεταμόσχευση είναι 5,64 [2,43-11,11] ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη και 5,90 ανά δισεκατομμύριο καθορισμένης ημερήσιας δόσης (DDD). Ο απόλυτος κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω ηπατοτοξικότητας είναι περίπου 30-35 άτομα στα 100.000 ανθρωποέτη και ο απόλυτος κίνδυνος για μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας είναι περίπου 1%.

Η ηπατοτοξικότητα της νιμεσουλίδης έχει ήδη αξιολογηθεί στο πλαίσιο της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 107 η οποία κινήθηκε μετά την κοινοποίηση νέων πληροφοριών στην Ιρλανδία σχετικά με περιστατικά οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που σχετίζονται με τη χρήση της νιμεσουλίδης και την επακόλουθη αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τη νιμεσουλίδη στο συγκεκριμένο κράτος μέλος. Κατά τη χρονική εκείνη περίοδο, το μέγεθος του αυξημένου κινδύνου σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χρήση νιμεσουλίδης σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ, σύμφωνα με τις

αυθόρμητες αναφορές, τις κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, ήταν μικρό, εκτός από την προειδοποιητική ένδειξη που ανέφερε η Ιρλανδία. Επιπλέον, κατέστησαν διαθέσιμα τα αποτελέσματα της μελέτης SALT. Η μελέτη SALT αποτέλεσε σημαντική πηγή δεδομένων για την παροχή περαιτέρω διευκρινιστικών στοιχείων. Όπως αναπτύχθηκε στην έκθεση αξιολόγησης, η μελέτη SALT είχε αρκετούς περιορισμούς όπως ο μικρός αριθμός προσδιορισμένων περιστατικών, το γεγονός ότι τα σοβαρά περιστατικά αφορούσαν στο σύνολό τους οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ενώ τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν πολύ μεγάλα, γεγονός που αναιρεί την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Παρόλα αυτά, η μελέτη SALT επιβεβαιώνει την προειδοποιητική ένδειξη που παρατηρήθηκε στην Ιρλανδία, η οποία δεν παρατηρήθηκε σε καμία άλλη χώρα από αυτές που μετείχαν στη μελέτη. Η εν λόγω προειδοποιητική ένδειξη ενδέχεται να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες και αναμένονται ακόμη διευκρινίσεις.

Τα διαθέσιμα δεδομένα, στα οποία περιλαμβάνεται μια νέα επιδημιολογική μελέτη (μελέτη FVG GI), επιβεβαιώνουν ότι όλα τα ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στον γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο και αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Ο κίνδυνος γαστρεντερικών επιπλοκών λόγω χρήσης νιμεσουλίδης είναι μικρότερος σε σύγκριση με τη χρήση κετορολάκης, πιροξικάμης, ινδομεθακίνης και αζαπροπαζόνης, χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί σημαντική διαφορά από άλλα ΜΣΑΦ όπως η κελεκοξίμη, η ιβουπροφένη, η ναπροξένη, η κετοπροφαίνη, η δικλοφαινάκη, η σουλινδάκη και η μελοξικάμη. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν άμεσες συγκρίσεις και τα διαστήματα εμπιστοσύνης επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό.

Συνολικά, η γαστρεντερική τοξικότητα της νιμεσουλίδης θεωρείται συγκρίσιμη με αυτή άλλων ΜΣΑΦ. Συγκρίνοντας τόσο τις ηπατικές βλάβες όσο και τη γαστρεντερική τοξικότητα μαζί, η νιμεσουλίδη εμπίπτει στο μέσο εύρος άλλων ΜΣΑΦ. Η εικόνα ασφάλειας σε ό,τι αφορά την ηπατοτοξικότητα και τη γαστρεντερική τοξικότητα της νιμεσουλίδης είναι εξίσου αρνητική με αυτήν άλλων εναλλακτικών ΜΣΑΦ όπως η δικλοφαινάκη και η ναπροξένη.

Από τα δεδομένα που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας επισκόπησης δεν προέκυψαν νέα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε περιπτώσεις καρδιαγγειακών διαταραχών, τη νεφρική ασφάλεια, την ασφάλεια του δέρματος, του ανοσολογικού και νευρικού συστήματος. Φαίνεται ότι η εικόνα κινδύνου της νιμεσουλίδης δεν είναι καλύτερη από αυτήν άλλων ΜΣΑΦ σε ό,τι αφορά τις καρδιαγγειακές διαταραχές. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η νεφρική ασφάλεια της νιμεσουλίδης είναι συγκρίσιμη με αυτήν άλλων ΜΣΑΦ και συγκρίσιμη ή ελαφρώς καλύτερη σε ό,τι αφορά την ασφάλεια του δέρματος, του ανοσολογικού και νευρικού συστήματος.

## **Σχέση οφέλους/κινδύνου**

Η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης είναι αποδεδειγμένη σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες, κάτι το οποίο συνάδει με την ένδειξη βραχυχρόνιας χρήσης (δηλαδή μέγιστη διάρκεια θεραπείας 15 ημερών) που έχει ήδη προστεθεί για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων ηπατοτοξικότητας. Γενικά, για την ανακούφιση από τον πόνο, η νιμεσουλίδη είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με άλλα ΜΣΑΦ για ενδείξεις βραχυχρόνιας χρήσης.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με τη νιμεσουλίδη το μέγεθος του οποίου εξακολουθεί να εγείρει αμφιβολίες. Επισημαίνεται ότι το 23% των ηπατικών περιστατικών που αναφέρθηκαν με τη νιμεσουλίδη αφορούσαν ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για πιο χρόνιες ενδείξεις. Συνεπώς, η επιτροπή απεφάνθη ότι η νιμεσουλίδη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τις οξείες παθήσεις, ήτοι για τη θεραπεία οξέος πόνου και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Λαμβανομένου υπόψη του κινδύνου που ενέχει η χρόνια χρήση στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας και του στόχου περαιτέρω ελαχιστοποίησης των κινδύνων που σχετίζονται με τη νιμεσουλίδη, η CHMP απεφάνθη ότι η νιμεσουλίδη δεν έχει πλέον θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

## **Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη που προορίζονται για συστημική χρήση.

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική χρήση.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική χρήση στις ενδείξεις βραχυχρόνιας θεραπείας έχει καταδειχθεί. Δεν έχει καταδειχθεί κανένα σαφές και κλινικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι άλλων ΜΣΑΦ και, συνεπώς, η επιτροπή κρίνει ότι η αποτελεσματικότητα της νιμεσουλίδης είναι παρόμοια με αυτή των υπολοίπων διαθέσιμων ΜΣΑΦ.
- Η επιτροπή απεφάνθη ότι η συνολική γαστρεντερική τοξικότητα της νιμεσουλίδης είναι συγκρίσιμη με αυτήν άλλων ΜΣΑΦ, αλλά η νιμεσουλίδη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας. Η συνδυαστική εικόνα ασφάλειας σε ό,τι αφορά την ηπατοτοξικότητα και τη γαστρεντερική τοξικότητα της νιμεσουλίδης είναι εξίσου αρνητική με αυτήν ορισμένων άλλων ΜΣΑΦ όπως η δικλοφαινάκη και η ναπροξένη. Επιπλέον, οι περιορισμοί των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων εγείρουν αμφιβολίες σχετικά με την ηπατοτοξικότητα, ενώ παραμένουν οι ανησυχίες σε ό,τι αφορά ιδίως την παρατεταμένη χρήση νιμεσουλίδης.
- Λαμβάνοντας υπόψη τη μέγιστη διάρκεια θεραπείας 15 ημερών για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας και τον στόχο της περαιτέρω ελαχιστοποίησης των κινδύνων που σχετίζονται με τη νιμεσουλίδη, η επιτροπή έκρινε ότι η νιμεσουλίδη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε οξείες παθήσεις, δηλαδή θεραπεία του οξέος πόνου και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας.
- Βάσει των προαναφερθέντων, η επιτροπή έκρινε ότι η χρόνια χρήση νιμεσουλίδης στη «συμπτωματική θεραπεία επώδυνης οστεοαρθρίτιδας» ενέχει κινδύνους και απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική χρήση δεν είναι πλέον θετική για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

η CHMP, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική χρήση, τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα I, σύμφωνα με τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα IV, για τα οποία οι τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.