

## **Anexa II**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului  
caracteristicilor produsului și prospectului prezentate de EMA**

## Concluzii științifice

### Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele medicamentoase care conțin nimesulid pentru uz sistemic (vezi Anexa I)

Nimesulid este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) cu inhibare selectivă de COX-2, autorizat în Europa din 1985. Acesta este indicat ca tratament de a doua linie pentru durerea acută, tratamentul simptomatic al formelor dureroase de osteoartrită și dismenoreea primară. Doza recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, iar durata maximă a tratamentului este de 15 zile, fiind recomandată cea mai scurtă durată de tratament pentru a reduce la minimum producerea reacțiilor adverse.

Nimesulid a făcut obiectul unei sesizări în temeiul articolului 31 adresate CHMP în 2002, în urma suspendării la nivel național a autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin nimesulid în Finlanda și, ulterior, în Spania, din cauza motivelor de îngrijorare legate de hepatotoxicitate.

În urma analizării tuturor datelor disponibile la acea dată, s-a concluzionat că incidența reacțiilor hepatice asociate tratamentului cu nimesulid era puțin mai ridicată în comparație cu alte AINS, dar că nu s-a înregistrat creșterea incidenței reacțiilor hepatice severe. Concluzia a fost că raportul risc/beneficiu rămâne pozitiv sub rezerva modificării autorizațiilor de punere pe piață, incluzând introducerea de restricții pentru utilizarea în siguranță a produselor.

S-au introdus limitarea dozei maxime la 100 mg de două ori pe zi (cu retragerea autorizațiilor de punere pe piață pentru concentrația de 200 mg), limitarea indicațiilor terapeutice la cele trei menționate mai sus, precum și atenționări, precauții pentru utilizare și contraindicații. Această procedură de sesizare s-a încheiat în 2004 (decizia Comisiei Europene a fost emisă la 26 aprilie 2004), cu actualizarea ulterioară a informațiilor despre produs.

În mai 2007, în urma apariției unor noi informații cu privire la cazuri de insuficiență hepatică fulminantă asociată cu utilizarea de nimesulid, Irlanda a suspendat autorizațiile de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase sistemice care conțin nimesulid și a fost inițiată o procedură în temeiul articolului 107.

Cazurile raportate indicau o legătură cu insuficiența hepatică fulminantă neasociată hepatitei A, hepatitei B sau paracetamolului necesitând transplant de ficat în Irlanda mai ridicată în cazul nimesulidului decât în cazul oricărui alt produs medicamentos. S-a considerat că unele dintre aceste cazuri fac obiectul confuziilor datorate bolii/medicației hepatotoxice concomitente și nu s-a putut ajunge la o concluzie privind relația de cauzalitate clară cu nimesulid. S-a observat că tulburările hepatice s-au produs în majoritate (56%) după două săptămâni de tratament. În general și în urma analizării datelor prezentate, s-a concluzionat că nu ar putea fi exclusă o creștere limitată a riscului absolut de reacții hepatotoxice, inclusiv reacții hepatice severe, asociate cu nimesulid.

În contextul acestei evaluări, au fost analizate informații limitate privind profilul de toxicitate gastrointestinală al nimesulidului în comparație cu alte AINS și posibilele consecințe ale trecerii la alte AINS cu un risc de toxicitate gastrointestinală mai ridicat. Având în vedere incertitudinile legate de amploarea și factorii determinanți ai posibilei nocivități induse de nimesulid, raportul risc/beneficiu a fost considerat pozitiv sub rezerva modificării informațiilor despre produs și a condițiilor de emisie a autorizațiilor de punere pe piață pentru toate produsele care conțin nimesulid pentru uz sistemic.

Mai mult, având în vedere că evaluarea și reexaminarea datelor disponibile pentru nimesulid în temeiul articolului 107 s-au axat pe siguranța hepatică a nimesulidului și că au fost analizate doar informații limitate privind profilul de toxicitate gastrointestinală al nimesulidului, s-a convenit că ar trebui realizată o evaluare completă a raportului risc/beneficiu în cadrul unei proceduri inițiate în temeiul articolului 31, în care riscurile asociate cu nimesulid ar trebui comparate cu riscurile gastrointestinale ale altor AINS.

Măsurile suplimentare ar contribui la reducerea la minimum a riscurilor asociate cu utilizarea nimesulidului, în așteptarea evaluării complete a raportului risc/beneficiu din cadrul procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 31.

La 19 ianuarie 2010, Comisia Europeană a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, solicitând CHMP să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin nimesulid pentru uz sistemic ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

CHMP a evaluat datele prezentate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din studii clinice și non-clinice, studii epidemiologice și raportări spontane.

Produsele medicamentoase care conțin nimesulid pentru uz sistemic sunt în prezent autorizate în 17 state membre numai pe bază de prescripție medicală și sunt comercializate în 15 state membre (Bulgaria, Republica Cehă, Cipru, Franța, Grecia, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Polonia, Portugalia, România, Slovacia și Slovenia). Expunerea pacientului este în scădere în ultimii ani în urma rezultatelor evaluărilor anterioare în temeiul articolului 31 și al articolului 107. În general, cea mai mare expunere este observată în Italia, Polonia, Franța și Grecia. În celelalte state membre, expunerea pare relativ stabilă în timp.

### **Eficacitatea**

Eficacitatea nimesulidului în tratamentul durerii asociate cu mai multe tulburări inflamatorii și dureroase a fost demonstrată preponderent în studii pe termen scurt (până la patru săptămâni) cu un număr limitat de pacienți. Deși există unele rezultate din studii clinice care ar putea sugera o instalare rapidă a acțiunii analgezice asociată cu utilizarea nimesulidului în comparație cu alte AINS, relevanța clinică a diferențelor măsurate în ceea ce privește instalarea ameliorării durerii este îndoielnică.

Pe baza datelor disponibile, se poate concluziona că eficacitatea dovedită a nimesulidului în studiile clinice pe termen scurt este în concordanță cu indicația de utilizare exclusiv pe termen scurt (respectiv, maximum 15 zile de tratament) conform limitărilor anterioare pentru a reduce la minimum riscurile de hepatotoxicitate. Nu a fost demonstrat niciun avantaj clar și clinic semnificativ față de alte AINS și, prin urmare, Comitetul a considerat că eficacitatea nimesulidului este similară cu cea a altor AINS disponibile.

### **Siguranța**

Nimesulid este asociat cu un risc crescut de hepatotoxicitate în comparație cu absența utilizării sau utilizarea anterioară. În urma evaluării tuturor datelor disponibile, se poate concluziona, în general, că nimesulid pare să aibă un profil de siguranță pentru hepatotoxicitate inferior față de cel al diclofenacului și naproxenului, atât pentru leziuni hepatice severe care necesită transplant, cât și pentru spitalizare din motive legate de leziuni hepatice. Profilul hepatotoxic comparat cu cel al ibuprofenului variază de la inferior în cadrul raportărilor spontane la comparabil în ceea ce privește spitalizările pentru leziuni hepatice sau ușor superior în ceea ce privește leziunile hepatice severe care necesită transplant.

Riscul absolut de insuficiență hepatică acută indicată pentru transplant este de 5,64 [2,43-11,11] per milion de persoane-ani și de 5,90 per miliard de doze zilnice definite (DDD). Riscul absolut pentru internarea în spital din motive de hepatotoxicitate este de aproximativ 30-35 per 100 000 de persoane-ani, iar riscul absolut pentru teste anormale ale funcției hepatice este de aproximativ 1%.

Hepatotoxicitatea nimesulidului a fost evaluată anterior în cadrul procedurii în temeiul articolului 107 declanșate de noile informații privind cazuri de insuficiență hepatică fulminantă asociate cu utilizarea acestuia în Irlanda și de suspendarea ulterioară a autorizațiilor de punere pe piață pentru nimesulid în respectivelor state membre. La acea dată, amploarea riscului crescut de reacții adverse hepatice severe cu nimesulid în comparație cu alte AINS, observate în cadrul raportărilor spontane, al studiilor clinice și epidemiologice, părea limitată, cu excepția semnalului ridicat de Irlanda. După aceea au devenit disponibile rezultatele studiului SALT. În acest sens, studiul SALT a reprezentat o colecție esențială de date cu rolul de a furniza clarificări suplimentare. După cum s-a discutat în cadrul întregului raport de evaluare, studiul SALT a prezentat mai multe limitări, cum ar fi un număr redus de cazuri identificate, faptul că toate cazurile severe erau cazuri de insuficiență hepatică acută și intervale de încredere foarte largi, afectând astfel viabilitatea rezultatelor. Cu toate acestea, studiul SALT a confirmat semnalul observat în Irlanda, care nu a mai fost constatat în nicio altă țară implicată în studiu. Acest semnal s-ar putea datora eventualelor factori genetici și de mediu implicați și rămâne deocamdată neexplicat.

Datele disponibile, inclusiv un nou studiu epidemiologic (studiul FVG GI), confirmă că toate AINS pot induce leziuni ale mucoasei gastroduodenale și pot crește riscul de complicații gastrointestinale superioare (UGIC). Riscul de complicații gastrointestinale datorate nimesulidului este mai scăzut decât pentru ketorolac, piroxicam, indometacin și azopropazonă, dar nu s-a dovedit a fi în mod constant diferit de cel al altor AINS precum celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac, sulindac și meloxicam. Cu toate acestea, trebuie menționat că nu sunt disponibile comparații directe, iar intervalele de încredere se suprapun considerabil.

În general, toxicitatea gastrointestinală a nimesulidului este considerată comparabilă cu cea a altor AINS disponibile. Dacă se combină atât leziunile hepatice, cât și toxicitatea GI, nimesulid se încadrează în zona de mijloc a gamei între alte AINS. Profilul de siguranță în materie de hepatotoxicitate și toxicitate gastrointestinală pentru nimesulid s-a demonstrat a fi inferior față de cel al unor AINS alternative precum diclofenac și naproxen.

În timpul acestei evaluări nu a mai apărut nicio altă problemă de siguranță legată de tulburările cardiovasculare, siguranța renală, siguranța cutanată, imunologică și a sistemului nervos pe baza datelor prezentate. Se pare că profilul de risc al nimesulidului nu este superior față de cel al altor AINS în ceea ce privește tulburările cardiovasculare. Datele sugerează că siguranța renală a nimesulidului este comparabilă cu cea a altor AINS și, de asemenea, comparabilă sau ușor favorabilă în ceea ce privește siguranța cutanată, imunologică și a sistemului nervos.

### **Raportul risc/beneficiu**

Eficacitatea nimesulidului este dovedită în studii clinice pe termen scurt, fiind în concordanță cu indicația de utilizare pe termen scurt (respectiv, maximum 15 zile de tratament) introdusă anterior pentru a reduce la minimum riscurile de hepatotoxicitate. În general, nimesulid este cel puțin la fel de eficace ca alte AINS în indicațiile de utilizare pe termen scurt pentru durere.

Există un risc crescut de hepatotoxicitate asociat cu nimesulid a cărui amploare ridică încă incertitudini. S-a observat că 23% din cazurile hepatice raportate pentru nimesulid au implicat pacienți tratați pentru indicații pe termen mai lung. Prin urmare, Comitetul a concluzionat că utilizarea nimesulidului ar trebui limitată exclusiv la afecțiunile acute, respectiv, tratamentul durerii acute și al dismenoreei primare. Având în vedere riscul asociat cu utilizarea cronică în tratamentul osteoartritei și urmărind reducerea în continuare la minimum a riscurilor asociate cu nimesulid, CHMP a concluzionat că nimesulid nu mai are un raport risc/beneficiu pozitiv în această indicație.

### **Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului**

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru produsele medicamentoase care conțin nimesulid pentru uz sistemic.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate referitoare la siguranța și eficacitatea produselor care conțin nimesulid pentru uz sistemic.
- Comitetul a considerat că au fost prezentate dovezi ale eficacității clinice a produselor care conțin nimesulid pentru uz sistemic în indicațiile de tratament pe termen scurt. Nu a fost demonstrat niciun avantaj clar și clinic semnificativ față de alte AINS și, prin urmare, Comitetul a considerat că eficacitatea nimesulidului este similară cu cea a altor AINS disponibile.
- Comitetul a considerat că toxicitatea gastrointestinală în ansamblu a nimesulidului este comparabilă cu cea a altor AINS, dar că nimesulid este asociat cu un risc crescut de hepatotoxicitate. Profilul de siguranță combinat în materie de hepatotoxicitate și toxicitate gastrointestinală pentru nimesulid s-a demonstrat a fi inferior față de cel al unor AINS alternative precum diclofenac și naproxen. De asemenea, limitările datelor disponibile în prezent conduc la incertitudini în ceea ce privește hepatotoxicitatea, rămânând motive de îngrijorare legate în special de utilizarea prelungită a nimesulidului.
- Având în vedere durata maximă de 15 zile de tratament pentru a reduce la minimum riscul de hepatotoxicitate și urmărind reducerea în continuare la minimum a riscurilor asociate cu nimesulid, Comitetul a considerat că utilizarea nimesulidului ar trebui limitată exclusiv la afecțiunile acute, respectiv, tratamentul durerii acute și al dismenoreei primare.

- În baza celor de mai sus, Comitetul a considerat că există un risc de utilizare cronică a nimesulidului în „tratamentul simptomatic al formelor dureroase de osteoartrită” și concluzionează că raportul risc/beneficiu al produselor medicamentoase care conțin nimesulid pentru uz sistemic nu mai este favorabil în această indicație.

Prin urmare, CHMP a recomandat modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin nimesulid pentru uz sistemic menționate în Anexa I, sub rezerva condițiilor prevăzute în Anexa IV și pentru care modificările Rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului sunt prezentate în Anexa III.