

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para as alterações dos Resumos
das Características do Medicamento e dos Folhetos Informativos
apresentados pela EMA**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico (ver Anexo I)

A nimesulida é um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) com inibição preferencial da COX-2 autorizado na Europa desde 1985. É indicado como tratamento de segunda linha para dor aguda, tratamento sintomático da osteoartrite dolorosa e dismenorrea primária. A posologia recomendada é de 100 mg duas vezes por dia e a duração máxima do tratamento é de 15 dias, sendo recomendada a duração mais curta do tratamento para minimizar a ocorrência de efeitos secundários.

A nimesulida foi objecto de um procedimento de consulta previsto no artigo 31.º para o CHMP em 2002, após uma suspensão nacional das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo nimesulida na Finlândia e, subsequentemente, em Espanha devido a preocupações relativas à hepatotoxicidade.

Na sequência da avaliação de todos os dados disponíveis na altura, concluiu-se que a incidência das reacções hepáticas associadas ao tratamento com a nimesulida era ligeiramente mais elevada em comparação com outros AINE, embora não se observasse um aumento da incidência de reacções hepáticas graves. Concluiu-se que a relação risco-benefício se manteve positiva, sujeita a alterações das Autorizações de Introdução no Mercado, incluindo a introdução de restrições para a utilização segura dos medicamentos.

Procedeu-se à introdução da restrição da dose máxima para 100 mg duas vezes por dia (com retirada das Autorizações de Introdução no Mercado para a dose de 200 mg), da restrição das indicações terapêuticas para as três supra-indicadas e de advertências, precauções de utilização e contra-indicações. Este procedimento de consulta terminou em 2004 (decisão da Comissão Europeia emitida a 26 de Abril de 2004), tendo a informação do medicamento sido subsequentemente actualizada.

Em Maio de 2007, na sequência de novas informações relativas a casos de insuficiência hepática fulminante associados à utilização da nimesulida, a Irlanda suspendeu as Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos sistémicos contendo nimesulida e foi iniciado um procedimento nos termos do artigo 107.º.

Os casos notificados mostravam uma associação à insuficiência hepática fulminante não-A não-B não-relacionada com o paracetamol que requeria transplantes hepáticos, na Irlanda, mais elevada com a nimesulida do que com qualquer outro medicamento. Alguns destes casos foram considerados como tendo sido confundidos por doença concomitante/medicação hepatotóxica, o que fez com que não fosse possível estabelecer uma relação causal clara com a nimesulida. Constatou-se que a maioria dos distúrbios hepáticos (56 %) ocorrera após duas semanas de tratamento. Globalmente e na sequência da avaliação dos dados submetidos, concluiu-se não ser possível excluir um ligeiro aumento do risco absoluto de reacções hepatotóxicas, incluindo reacções hepáticas graves, associadas à nimesulida.

No contexto desta revisão, foram tidas em conta informações limitadas relativas ao perfil de toxicidade gastrointestinal da nimesulida, em comparação com outros AINE e as possíveis consequências da mudança para outros AINE com um risco de toxicidade gastrointestinal mais elevado. Considerando as incertezas relativas à amplitude e aos determinantes dos possíveis danos induzidos pela nimesulida, a relação risco-benefício foi considerada positiva sujeita a alterações a nível da informação do medicamento e das condições das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico.

Além disso, considerando que a revisão e avaliação dos dados disponíveis para a nimesulida previstas no artigo 107.º se centraram na segurança hepática da nimesulida e que só foram tidas em conta informações limitadas relativas ao perfil de toxicidade gastrointestinal da nimesulida, acordou-se proceder à realização de uma avaliação risco-benefício completa, no quadro de um procedimento ao abrigo do artigo 31.º, na qual os riscos da nimesulida devem ser estudados relativamente aos riscos gastrointestinais de outros AINE.

As medidas adicionais deveriam contribuir para minimizar os riscos associados à utilização da nimesulida, enquanto se aguarda a avaliação risco-benefício completa no âmbito do procedimento de consulta previsto no artigo 31.º.

A 19 de Janeiro de 2010, a Comissão Europeia desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, solicitando ao CHMP a emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O CHMP reviu os dados submetidos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado extraídos de estudos clínicos e não-clínicos, epidemiológicos e notificações espontâneas.

Actualmente, os medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico estão autorizados em 17 Estados-Membros, sujeitos a receita médica, e são comercializados em 15 Estados-Membros (Bulgária, Chipre, Eslováquia, Eslovénia, França, Grécia, Hungria, Itália, Letónia, Lituânia, Malta, Polónia, Portugal, República Checa e Roménia). A exposição dos doentes tem vindo a diminuir nos últimos anos na sequência dos resultados de revisões anteriores efectuadas ao abrigo do artigo 31.º e do artigo 107.º. Globalmente, a taxa de exposição mais elevada é observada em Itália, Polónia, França e Grécia. Nos restantes Estados-Membros, a exposição parece manter-se relativamente estável ao longo do tempo.

Eficácia

A eficácia da nimesulida no tratamento da dor associada a diversos distúrbios inflamatórios e dolorosos foi demonstrada principalmente em estudos a curto prazo (com um máximo de quatro semanas de duração), com números limitados de doentes. Apesar de alguns resultados de estudos clínicos poderem sugerir um início rápido da acção analgésica associada à utilização da nimesulida, em comparação com outros AINE, a relevância clínica das diferenças medidas no que respeita ao início do alívio da dor é duvidosa.

Com base nos dados disponíveis, concluiu-se que a eficácia demonstrada da nimesulida nos estudos clínicos a curto prazo é consistente com a indicação apenas para a utilização a curto prazo (ou seja, máximo de 15 dias de tratamento), conforme previamente restringida, para minimizar os riscos de hepatotoxicidade. Não foi demonstrada, de forma inequívoca e clinicamente significativa, qualquer vantagem relativamente aos outros AINE e, por conseguinte, o Comité considerou que a eficácia da nimesulida é semelhante à dos outros AINE disponíveis.

Segurança

A nimesulida está associada a um aumento do risco de hepatotoxicidade *versus* nenhuma utilização ou utilização no passado. Na sequência da revisão de todos os dados disponíveis, concluiu-se globalmente que a nimesulida parece ter um perfil de segurança pior, relativamente à hepatotoxicidade, em comparação com o diclofenac e o naproxeno, tanto em termos de lesão hepática grave que requer transplante, como em termos de internamento devido a lesão hepática. Em comparação com o ibuprofeno, o perfil hepatotóxico varia de pior nas notificações espontâneas, a comparável a nível dos internamentos por lesão hepática ou ligeiramente melhor a nível de lesão hepática grave que requer transplante.

O risco absoluto de insuficiência hepática aguda indicada para transplante é de 5,64 [2,43-11,11] por milhão de pessoas-anos e 5,90 por mil milhões de doses diárias definidas (DDD). O risco absoluto de internamento hospitalar por hepatotoxicidade é de cerca de 30 a 35 por 100 000 pessoas-anos e o risco absoluto de testes da função hepática anómalos é de cerca de 1 %. A hepatotoxicidade da nimesulida foi previamente avaliada de acordo com o procedimento nos termos do artigo 107.º desencadeado pelas novas informações relativas a casos de insuficiência hepática fulminante associada à sua utilização na Irlanda e consequente suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para a nimesulida nesse Estado-Membro. Nessa altura, a amplitude do risco aumentado de reacções hepáticas adversas graves com a nimesulida, em comparação com outros AINE, observadas em notificações espontâneas e estudos clínicos e epidemiológicos parecia ser ligeira, com excepção do sinal apresentado pela Irlanda. Subsequentemente, foram disponibilizados os resultados do estudo SALT. Neste aspecto, o estudo SALT constitui um conjunto de dados fundamental, que se prevê que forneça informações adicionais. Conforme discutido ao longo do relatório de avaliação, o estudo SALT apresentou diversas limitações, tais como o número reduzido de casos identificados, todos os casos graves são de insuficiência hepática aguda e intervalos de confiança muito amplos, o que se traduziu na falta de robustez dos resultados. Não obstante, o estudo SALT confirmou o sinal observado na Irlanda, que não foi observado em qualquer outro país envolvido no estudo. Este sinal pode dever-se a factores ambientais e genéticos envolvidos e permanece por explicar.

Os dados disponíveis, incluindo um novo estudo epidemiológico (estudo FVG GI), confirmam que todos os AINE podem induzir lesões na mucosa gastroduodenal e aumentar o risco de complicações do tracto gastrointestinal superior (CTGS). O risco de complicações gastrointestinais causadas pela nimesulida é mais baixo do que para o cetorolac, piroxicam, indometacina e azopropazona, mas não demonstrou ser consistentemente diferente de outros AINE, como celecoxib, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, diclofenac, sulindac e meloxicam. Contudo, é necessário ter em conta que não existem comparações directas e que os intervalos de segurança apresentam uma sobreposição considerável.

Globalmente, a toxicidade gastrointestinal da nimesulida é considerada comparável à de outros AINE disponíveis. Quando se associa a lesão hepática à toxicidade gastrointestinal, a nimesulida situa-se no intervalo intermédio dos outros AINE. O perfil de segurança em termos de hepatotoxicidade e toxicidade gastrointestinal da nimesulida é demonstrado como sendo pior do que o dos AINE alternativos, como o diclofenac e o naproxeno.

Não surgiu qualquer questão de segurança nova em termos de perturbações cardiovasculares, segurança renal e segurança cutânea, imunológica e do sistema nervoso, com base nos dados submetidos durante esta revisão. Aparentemente, o perfil de risco da nimesulida não é melhor do que o de outros AINE, em termos de perturbações cardiovasculares. Os dados sugerem que a segurança renal da nimesulida é comparável à de outros AINE e também comparável ou ligeiramente favorável em termos de segurança cutânea, imunológica e do sistema nervoso.

Relação risco-benefício

A eficácia da nimesulida foi demonstrada em estudos clínicos a curto prazo, o que é consistente com a indicação de utilização a curto prazo (ou seja, máximo de 15 dias de tratamento) previamente introduzida para minimizar o risco de hepatotoxicidade. Globalmente, a nimesulida é pelo menos tão eficaz como outros AINE nas indicações de utilização a curto prazo para a dor.

Observa-se um risco aumentado de hepatotoxicidade associado à nimesulida, cuja amplitude continua a gerar incertezas. Constatou-se que 23 % dos casos hepáticos notificados relativamente à nimesulida envolveram doentes tratados para indicações de natureza mais crónica. Por conseguinte, o Comité concluiu que a utilização da nimesulida deve ser restringida apenas a patologias agudas como, por exemplo, tratamento da dor aguda e dismenorreia primária. Considerando o risco da utilização crónica no tratamento da osteoartrite e para uma maior minimização dos riscos associados à nimesulida, o CHMP concluiu que a nimesulida deixou de apresentar uma relação risco-benefício positiva nesta indicação.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, em relação a medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico.
- O Comité teve em conta todos os dados disponíveis submetidos relativos à segurança e eficácia dos medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico.
- O Comité considerou ter sido demonstrada evidência da eficácia clínica dos medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico nas indicações de tratamento a curto prazo. Não foi demonstrada, de forma inequívoca e clinicamente significativa, qualquer vantagem relativamente aos outros AINE e, por conseguinte, o Comité considerou que a eficácia da nimesulida é semelhante à de outros AINE disponíveis.
- O Comité considerou que a toxicidade gastrointestinal global da nimesulida é comparável à de outros AINE, mas que a nimesulida está associada a um risco aumentado de hepatotoxicidade. O perfil de segurança combinado em termos de hepatotoxicidade e toxicidade gastrointestinal da nimesulida é demonstrado como sendo pior do que o de alguns outros AINE alternativos, como o diclofenac e o naproxeno. Além disso, as limitações dos dados actualmente disponíveis conduziram a incertezas relativamente à hepatotoxicidade e subsistem preocupações, sobretudo com a utilização prolongada da nimesulida.
- Considerando a duração máxima de 15 dias de tratamento para minimizar o risco de hepatotoxicidade e para uma maior minimização dos riscos associados à nimesulida, o Comité considerou que a utilização da nimesulida deve ser restringida apenas às patologias agudas como, por exemplo, tratamento da dor aguda e dismenorreia primária.

- O Comité, à luz das informações acima mencionadas, considerou que existe um risco a nível da utilização crónica da nimesulida no “tratamento sintomático da osteoartrite dolorosa” e conclui que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico deixou de ser favorável nesta indicação.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo nimesulida para uso sistémico referidos no Anexo I, sujeita às condições referidas no Anexo IV e relativamente às quais as alterações do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III.