

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MENȚINEREA AUTORIZAȚIILOR DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI A MODIFICĂRIILOR REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GLOBAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSELOR MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN NIMESULIDĂ (FORMULE SISTEMICE) (a se vedea anexa I)

Nimesulida este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), eliberat numai pe bază de rețetă și autorizat în Europa din 1985.

Produsele medicamentoase care conțin nimesulidă sunt în prezent comercializate în peste 50 de țări din lume, în special în Europa și America de Sud.

În Europa, nimesulida este autorizată la nivel național în 17 state membre (Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Cipru, Franța, Grecia, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Polonia, Portugalia, România, Slovacia și Slovenia).

În 2002 nimesulida a făcut obiectul unei sesizări către CHMP în temeiul articolului 31, după suspendarea națională a autorizației în Finlanda și, ulterior, în Spania, datorită îngrijorărilor legate de hepatotoxicitate. Concluzia sesizării, cu poziții divergente exprimate de Finlanda, Spania și Irlanda, a fost că profilul beneficiu-risc al nimesulidei de uz sistemic rămâne pozitiv, urmând ca informațiile despre produs să fie revizuite, incluzând o restricție a dozei orale maxime de 100 mg de două ori pe zi. Decizia a fost susținută de Comisia Europeană în aprilie 2004, iar informațiile despre produs au fost ulterior modificate pentru a include contraindicații pentru pacienții cu afecțiuni hepatice și pentru a include atenționări privind riscul de hepatită, hepatită galopantă (inclusiv cazuri mortale), icter și colestază. Informațiile despre produs armonizate au fost introduse în statele membre la sfârșitul anului 2004 – începutul anului 2005.

La 15 mai 2007, după noi informații de siguranță privind cazurile de afecțiuni hepatice galopante asociate cu nimesulida, Comitetul Irlandez pentru Medicamente (*Irish Medicines Board*) a suspendat autorizațiile naționale de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase sistemice disponibile în Irlanda care conțin nimesulidă. Comitetul Irlandez pentru Medicamente a informat EMEA, celelalte state membre și titularii autorizațiilor de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

În timpul reuniunii plenare din mai 2007, CHMP a evaluat datele de siguranță puse la dispoziție de Irlanda privind riscurile de afecțiuni hepatice galopante asociate cu nimesulida, precum și datele din literatura de specialitate publicată și a concluzionat că datele privind hepatotoxicitatea nimesulidei ar trebui revizuite în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

CHMP a analizat datele prezentate, inclusiv răspunsurile oferite de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, datele de farmacovigilență furnizate de statele membre, datele furnizate de EMEA și din literatura de specialitate. Această analiză s-a concentrat pe siguranța hepatică a nimesulidei ca urmare a îngrijorărilor semnificative rezultate din datele furnizate de Irlanda și în cadrul domeniului de aplicare definit la articolul 107.

Semnalul hepatotoxic constat în Irlanda a arătat că nimesulida a fost asociată cu mai multe cazuri de afecțiuni hepatice galopante non-A, non-B și nelegate de administrarea paracetamolului care au necesitat transplant de ficat în Irlanda decât orice alt produs medicamentos. Unele dintre cazurile semnalate au fost totuși neelocvente datorită administrării concomitente de medicație hepatotoxică pentru alte afecțiuni și nu s-a putut stabili o relație cauzală clară cu nimesulida.

Evaluarea datelor globale spontane semnalate după introducerea pe piață, a studiilor clinice și a datelor epidemiologice arată o frecvență ridicată a reacțiilor adverse hepatice severe asociate cu nimesulida față de alte AINS. Cu toate acestea, cu excepția semnalului de reacții adverse hepatice severe tras de Irlanda, analiza datelor globale furnizate nu modifică profilul de siguranță a nimesulidei stabilit în urma avizului anterior al CHMP.

CHMP a evaluat profilul de toxicitate gastrointestinală a nimesulidei în comparație cu alte AINS, precum și posibilele consecințe ale înlocuirii acestuia cu alte AINS cu risc gastrointestinal crescut. Evaluarea acestor consecințe a fost sprijinită de o simulare a impactului posibil al retragerii nimesulidei efectuată în Italia. Această simulare a arătat o reducere semnificativă a spitalizărilor datorate afecțiunilor hepatice, deși spitalizarea datorată toxicității gastrointestinale ar putea crește.

În cele din urmă, în conformitate cu datele transmise de titularul autorizației de introducere pe piață, majoritatea tulburărilor hepatice (56%) s-au produs după două săptămâni de tratament, de aceea, o perioadă de tratament de maximum 15 zile poate limita riscul de afecțiuni hepatice acute.

După examinarea tuturor dovezilor disponibile, CHMP a concluzionat că datele nu justifică suspendarea tuturor autorizațiilor de introducere pe piață din Europa.

CHMP a admis că măsurile de reducere a riscurilor adoptate după prima sesizare au ținut seama de incidența celor mai severe afecțiuni hepatice. Administrarea nimesulidei în strictă concordanță cu recomandările din informațiile despre produs s-a dovedit a fi la fel de eficace și pentru reducerea toxicității hepatice. Restricțiile suplimentare din informațiile despre produs împreună cu limitarea duratei tratamentului și cu retragerea ambalajelor mai mari de 30 de unități vizează în continuare reducerea acestor riscuri, alături de condițiile (a se vedea anexa IV) și eforturile autorităților naționale competente depuse în activități de educare și informare atât în rândul medicilor, cât și al pacienților.

Din analiză rezultă că nu se poate exclude o ușoară creștere a riscului absolut al reacțiilor hepatotoxice asociate cu nimesulida, deși raportul global beneficiu-risc rămâne pozitiv.

În general, profilul beneficiu-risc al produselor medicamentoase de uz sistemic care conțin nimesulidă rămâne favorabil și autorizațiile de introducere pe piață pentru produsele de uz sistemic care conțin nimesulidă ar trebui menținute cu următoarele restricții:

- Decizia de a prescrie nimesulidă ar trebui să se bazeze pe o evaluare globală a riscurilor pentru fiecare pacient.
- Durata maximă a unui tratament cu nimesulidă este de 15 zile. Prin urmare, ambalajele care conțin peste 30 de unități trebuie retrase de pe piață, retrăgându-li-se în același timp și autorizația.
- în Rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect s-au adăugat noi contraindicații și atenționări mai explicite pentru a limita expunerea la nimesulidă a pacienților care nu prezintă factori de risc față de reacțiile hepatice.

De asemenea, menținerea autorizației de introducere pe piață este condiționată de respectarea cerințelor de mai jos:

- Depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (PSUR) la fiecare 6 luni
- Introducerea unui studiu retrospectiv urmat de un studiu prospectiv în centrele de transplant
- Actualizarea Planului de gestionare a riscurilor
- Informarea personalului medico-sanitar printr-o scrisoare directă (*Direct Healthcare Professional Communication*)

MOTIVELE MENȚINERII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI ALE MODIFICĂRII REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTULUI

După analizarea tuturor datelor disponibile privind hepatotoxicitatea, CHMP a ajuns la următoarele concluzii:

- Nimesulida prezintă o frecvență ridicată de reacții adverse hepatice severe, dar profilul general de siguranță al nimesulidei nu se modifică.
- CHMP a luat în considerare profilul toxicității gastrointestinale al nimesulidei și posibilele consecințe ale înlocuirii cu alte AINS.
- Limitarea tratamentului cu nimesulidă la maximum 15 zile poate reduce riscul de afecțiune hepatică acută.

CHMP a recomandat menținerea autorizației de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase menționate în anexa I la decizie și modificarea secțiunilor relevante ale formulelor sistemice ale nimesulidei din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect, așa cum se prevede în anexa III la decizie în conformitate cu articolul 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Condițiile autorizației de introducere pe piață sunt menționate în anexa IV la prezenta decizie.