

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS CONTENDO NIMESULIDA (FORMULAÇÕES SISTÉMICAS) (ver o anexo I)

A nimesulida é um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) de receita médica obrigatória e autorizado na Europa desde 1985.

Os medicamentos que contêm nimesulida são presentemente comercializados por todo o mundo em mais de 50 países, sobretudo na Europa e na América do Sul.

Na Europa, a nimesulida está autorizada a nível nacional em 17 Estados-Membros (Áustria, Bélgica, Bulgária, República Checa, Chipre, França, Grécia, Hungria, Itália, Letónia, Lituânia, Malta, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia e Eslovénia).

A nimesulida foi objecto de um recurso apresentado ao CHMP em 2002, nos termos do artigo 31.º, na sequência da suspensão nacional da sua licença na Finlândia, e subsequentemente em Espanha, devido à persistência de preocupações relacionadas com a sua hepatotoxicidade. O recurso permitiu concluir, com posições divergentes apresentadas pela Finlândia, Espanha e Irlanda, que o perfil de benefício/risco da nimesulida para uso sistémico permanece positivo, sujeito a revisão da informação sobre o medicamento, incluindo a limitação da dose oral máxima a 100 mg duas vezes ao dia. Esta decisão foi acordada pela Comissão Europeia em Abril de 2004, tendo a informação sobre o medicamento sido subsequentemente alterada por forma a contra-indicar a sua administração a pacientes com insuficiência hepática, bem como para incluir advertências sobre o risco de hepatite, hepatite fulminante (incluindo casos fatais), icterícia e colestase. As informações harmonizadas relativas ao medicamento foram implementadas nos Estados-Membros em finais de 2004 inícios de 2005.

Em 15 de Maio de 2007, na sequência de novas informações sobre a segurança em casos de falência hepática fulminante associados à nimesulida, o *Irish Medicines Board* suspendeu as autorizações de introdução no mercado ao nível nacional para todos os medicamentos sistémicos contendo nimesulida disponíveis na Irlanda. O *Irish Medicines Board* informou a EMEA, os outros Estados-Membros e os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, em conformidade com o n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Durante a sua reunião plenária em Maio de 2007, o CHMP considerou os dados de segurança provenientes da Irlanda sobre o risco de falência hepática fulminante associada à nimesulida, assim como os dados constantes da documentação publicada, tendo concluído que os dados sobre a hepatotoxicidade da nimesulida devem ser revistos em conformidade com o disposto no n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

O CHMP avaliou os dados apresentados, incluindo as respostas dadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, os dados de farmacovigilância apresentados pelos Estados-Membros, os dados apresentados pela EMEA e a revisão da literatura. Esta revisão centrava-se na segurança hepática da nimesulida à luz da preocupação significativa originada pelos dados fornecidos pela Irlanda e dentro do âmbito definido no artigo 107.º.

O sinal hepatotóxico observado na Irlanda demonstrou que, mais do que qualquer outro medicamento, a nimesulida estava associada a mais casos de falência hepática fulminante não relacionados com a administração de paracetamol, nem hepatite A ou B, tornando necessário transplante do fígado. Em alguns casos notificados estiveram envolvidos factores passíveis de induzir em erro, nomeadamente doença/terapêutica hepatotóxica concomitante, pelo que não foi possível estabelecer uma relação causal clara com a nimesulida.

A avaliação da totalidade dos dados pós introdução no mercado espontaneamente comunicados, dos estudos clínicos e dos dados epidemiológicos, demonstra uma maior frequência das reacções adversas hepáticas graves com a nimesulida em comparação com outros AINE. No entanto, exceptuando o sinal de reacções hepáticas adversas graves apresentado pela Irlanda, a revisão dos dados globais

apresentados não altera o perfil de segurança da nimesulida tal como estabelecido após o anterior parecer do CHMP.

O CHMP considerou o perfil de toxicidade gastrointestinal da nimesulida em comparação com o de outros AINE, e as eventuais consequências resultantes da troca por outro AINE com um maior risco gastrointestinal. A avaliação destas consequências foi apoiada por uma simulação do eventual impacto da retirada da nimesulida na Itália. Esta simulação mostrou uma redução considerável das hospitalizações devidas a lesões hepáticas, mas um eventual aumento das hospitalizações devidas a toxicidade gastrointestinal.

*Para finalizar, em conformidade com os dados apresentados pelo titular da AIM, a maior parte dos problemas hepáticos (56%), ocorreu após duas semanas de tratamento; portanto, um período de tratamento não superior a 15 dias pode limitar o risco de lesão aguda do fígado.*

*Tendo considerado todos os factos disponíveis, o CHMP concluiu que os dados não apoiam uma suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado na Europa.*

*O CHMP é de parecer que as medidas de minimização dos riscos adoptadas no final do primeiro recurso permitiram conter a incidência das lesões hepáticas mais graves. A utilização da nimesulida com estrita observância das recomendações constantes da informação sobre o medicamento demonstrou ser igualmente eficaz na redução da toxicidade hepática. As restrições adicionais constantes da informação sobre o medicamento, em conjunto com a limitação da duração do tratamento e a retirada das embalagens de tamanho superior a 30 unidades, visam minimizar ainda mais esse risco, em conjunto com as condições (ver o anexo IV) e o esforço das autoridades nacionais competentes em matéria de actividades de informação e educação de pacientes e médicos prescritores.*

A revisão permitiu concluir que o pequeno aumento do risco absoluto de reacções hepatotóxicas associadas à nimesulida não pode ser excluído, embora a relação benefício/risco permaneça positiva.

Globalmente, o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm nimesulida para uso sistémico permanece favorável, devendo ser mantidas as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm nimesulida para uso sistémico, com as seguintes restrições:

- A decisão de prescrever nimesulida deve basear-se numa avaliação dos riscos globais de cada paciente.
- A duração máxima de uma sequência de tratamento com nimesulida é de 15 dias. Por conseguinte, as embalagens de tamanho superior a 30 unidades deverão ser retiradas e não autorizadas
- Novas contra-indicações e advertências reforçadas foram adicionadas ao Resumo das Características do Medicamento e ao Folheto Informativo, por forma a limitar a exposição à nimesulida aos pacientes sem factores de risco relativamente a reacções hepáticas.

Além disso, a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado está associada às condições seguintes:

- Apresentação de relatórios periódicos de segurança de seis em seis meses
- Implementação de um estudo retrospectivo, seguido de um estudo prospectivo em centros de transplante
- Actualização do plano de gestão dos riscos
- Informação dos profissionais de saúde por carta “*Direct Healthcare Professional Communication*” (comunicação directamente dirigida ao profissional de saúde).

## **FUNDAMENTOS DA MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DAS ALTERAÇÕES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Tendo revisto todos os dados disponíveis sobre hepatotoxicidade, o CHMP concluiu o seguinte.

- a nimesulida demonstrou uma maior frequência de reacções hepáticas adversas graves, mas o perfil de segurança global da nimesulida não foi alterado.
- O CHMP considerou o perfil de toxicidade gastrointestinal da nimesulida e as eventuais consequências da substituição por outros AINE.
- A limitação do tratamento com nimesulida a não mais de 15 dias limita o risco de ocorrência de lesão hepática grave.

O CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos referidos no anexo I da Decisão e a alteração das secções pertinentes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo sobre as formulações sistémicas da nimesulida, tal como estabelecido no anexo III da decisão, em conformidade com o n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. As condições das Autorizações de Introdução no Mercado são identificadas no anexo IV da presente decisão.