

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA EL MANTENIMIENTO DE LAS
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y MODIFICACIONES DE LOS
RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y PROSPECTO
PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN NIMESULIDA (TRATAMIENTO SINTOMÁTICO) (véase anexo I)

La nimesulida es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) autorizado en Europa desde 1985 y que puede dispensarse sólo con receta médica.

Los medicamentos con nimesulida se comercializan actualmente en más de 50 países de todo el mundo, especialmente en Europa y Sudamérica.

En Europa, la nimesulida ha obtenido autorizaciones nacionales en 17 Estados miembros: Austria, Bélgica, Bulgaria, República Checa, Chipre, Francia, Grecia, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia y Eslovenia.

La nimesulida fue objeto de una remisión al CHMP en 2002 conforme al artículo 31 tras la suspensión nacional de la licencia en Finlandia y posteriormente en España por las dudas planteadas respecto a su toxicidad hepática. La remisión permitió concluir, con las posiciones divergentes presentadas por Finlandia, España e Irlanda, que el perfil de riesgo-beneficio de la nimesulida para uso sistémico seguía siendo positivo pero debía estar sujeto a una revisión de la información del producto en la que se limitara la dosis máxima por vía oral a 100 mg dos veces al día. Esta decisión fue aprobada por la Comisión Europea en abril de 2004, modificándose posteriormente la información del producto para contraindicar la administración del medicamento a pacientes con insuficiencia hepática e incluir advertencias sobre el riesgo de hepatitis, hepatitis fulminante (incluidos casos mortales), ictericia y colestasis. La información del producto armonizada se implementó en los Estados miembros a finales de 2004 y principios de 2005.

El 15 de mayo de 2007, tras la publicación de nuevas informaciones sobre la seguridad relativa a casos de insuficiencia hepática fulminante asociados a la nimesulida, el Irish Medicines Board suspendió las autorizaciones de comercialización nacionales de todos los medicamentos sistémicos que contenían nimesulida disponibles en Irlanda. El Irish Medicines Board informó a la EMEA, a los Estados miembros y a los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización de conformidad con el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

En la reunión plenaria de mayo de 2007, el CHMP consideró los nuevos datos de Irlanda relativos a la seguridad sobre el riesgo de insuficiencia hepática fulminante asociada con la nimesulida y los datos disponibles en los estudios publicados y concluyó que los datos sobre la toxicidad hepática de la nimesulida deberían ser revisados de conformidad con el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE modificada.

El CHMP examinó los datos presentados, incluidas las respuestas proporcionadas por los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización, los datos de farmacovigilancia presentados por los Estados miembros, los datos proporcionados por la EMEA y la revisión bibliográfica. El análisis se centró en la seguridad hepática de la nimesulida teniendo en cuenta la preocupación creciente suscitada por los datos de Irlanda y en el marco del artículo 107.

La señal de toxicidad hepática observada en Irlanda mostraba que, más que cualquier otro medicamento, la nimesulida estaba asociada a más casos de insuficiencia hepática fulminante no A, no B, no relacionada con el paracetamol, siendo necesario un transplante de hígado. Algunos casos notificados se confundían, sin embargo, con enfermedades/medicamentos de toxicidad hepática concomitantes y no era posible establecer una relación causal clara con la nimesulida.

La evaluación de la totalidad de los datos espontáneamente comunicados tras la comercialización, los estudios clínicos y los datos epidemiológicos, revelan que la frecuencia de las reacciones hepáticas graves causadas por la nimesulida es superior a la de otros AINE. Sin embargo, exceptuando los efectos secundarios hepáticos graves señalados por Irlanda, el examen del conjunto de los datos presentados no modifica el perfil de seguridad de la nimesulida tal como se establecía tras el dictamen anterior del CHMP.

El CHMP consideró el perfil de toxicidad gastrointestinal de la nimesulida en comparación con el de otros AINE y las posibles consecuencias de cambiar a otro AINE con un mayor riesgo gastrointestinal. La evaluación de las consecuencias fue respaldada por una simulación del posible impacto de la retirada de la nimesulida en Italia. Esta simulación mostró una reducción considerable de las hospitalizaciones debidas a enfermedades hepáticas mientras se producía un eventual aumento de las hospitalizaciones debidas a toxicidad gastrointestinal.

Por último, de acuerdo a los datos presentados por el Titular de la Autorización de Comercialización, la mayoría de los problemas hepáticos (56%) surgían transcurridas dos semanas de tratamiento, por lo que un tratamiento inferior a 15 días podría limitar el riesgo de lesiones hepáticas agudas.

Habiendo considerado todas las pruebas disponibles, el CHMP concluyó que los datos no justificaban la suspensión de todas las autorizaciones de comercialización en Europa.

El CHMP estimó que las medidas de reducción de los riesgos adoptadas al final de la primera remisión han permitido contener la incidencia de las lesiones hepáticas más graves. El uso de nimesulida con estricta observancia de las recomendaciones de la información del producto demostró ser igualmente eficaz en la reducción de la toxicidad hepática. Las restricciones adicionales introducidas en la información del producto junto a la limitación de la duración del tratamiento y la retirada de los envases de más de 30 unidades tienen por objeto reducir todavía más este riesgo. A ello se suman las condiciones (ver anexo IV) y el esfuerzo de las autoridades nacionales competentes en materia de información y educación de los pacientes y médicos.

La revisión concluyó que no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo absoluto de reacciones tóxicas hepáticas asociadas a la nimesulida aunque la relación beneficio/riesgo continua siendo positiva.

En conjunto, el perfil de beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen nimesulida para uso sistémico sigue siendo favorable por lo que deben mantenerse las Autoridades de Comercialización de estos medicamentos con las siguientes restricciones:

- La decisión de recetar nimesulida debe basarse en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente.
- La duración máxima del tratamiento con nimesulida será de 15 días, por lo que deberán ser retirados y no autorizados los envases que contengan más de 30 unidades.
- El resumen del producto contiene nuevas contraindicaciones y advertencias reforzadas con el fin de limitar la exposición a la nimesulida a los pacientes sin factores de riesgo de sufrir reacciones hepáticas.

Además, el mantenimiento de las Autorizaciones de Comercialización está sujeto a las siguientes condiciones:

- Presentación de Informes Periódicos Actualizados de Seguridad (PSUR) cada seis meses
- Realización de un estudio retrospectivo, seguido de un estudio prospectivo en centros de transplante
- Actualización del Plan de Gestión del Riesgo
- Información por carta de los profesionales sanitarios "Direct Healthcare Professional Communication" (Comunicación dirigida directamente al profesional sanitario)

MOTIVOS DEL MANTENIMIENTO DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN Y MODIFICACIONES DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y PROSPECTO

Habiendo revisado todos los datos disponibles sobre la toxicidad hepática, el CHMP concluyó lo siguiente:

- La nimesulida mostró una mayor frecuencia de reacciones hepáticas adversas graves, pero su perfil de seguridad global no fue alterado.
- El CHMP consideró el perfil de toxicidad gastrointestinal de la nimesulida y las posibles consecuencias de su sustitución por otros AINE.
- La limitación del tratamiento con nimesulida a 15 días como máximo limita el riesgo de padecer lesiones hepáticas graves.

El CHMP ha recomendado que se mantengan las Autorizaciones de Comercialización de todos los medicamentos referidos en el anexo I de la Decisión y que se modifiquen las secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto y el Prospecto de las formulaciones sistémicas de la nimesulida como se indica en el anexo III de la Decisión, de conformidad con el apartado 2 del artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE modificada. Las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización figuran en el anexo IV de esta Decisión.