

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ЗАПАЗВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА
УПОТРЕБА И ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА/ИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКА/И НА
ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ НИМЕЗУЛИД (СИСТЕМНИ ПРИЛОЖЕНИЯ) (вж. Приложение I)

Нимезулид е нестероидно противовъзпалително лекарство средство (НСПВС), отпускано само по лекарско предписание и разрешено в Европа от 1985 г.

Понастоящем лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, се употребяват в над 50 страни по света, по-специално в Европа и Южна Америка.

В Европа за нимезулид са издадени национални разрешения за употреба в 17 държави-членки (Австрия, Белгия, България, Чешка република, Кипър, Полша, Франция, Гърция, Унгария, Италия, Латвия, Литва, Малта, Португалия, Румъния, Словакия и Словения).

През 2002 г. относно нимезулид е направено отнасяне по член 31 до СНМР, вследствие на временно прекратяване на разрешението във Финландия, а след това и в Испания поради опасения относно чернодробната безопасност. В резултат на отнасянето и след като Финландия, Испания и Ирландия представят различни становища, Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за системната употреба на нимезулид остава положително, като информацията за продукта подлежи на преразглеждане, с цел включване на ограничения за максимална перорална доза до 100 mg два пъти дневно. Това решение е одобрено от Европейската комисия през април 2004 г., а информацията за продукта впоследствие е изменена, с цел да включва противопоказание срещу употребата му при пациенти с чернодробни увреждания, както и предупреждение за риска от хепатит, фулминантен хепатит (вкл. и смъртни случаи), жълтеница и холестаза. Съгласуваната информация за продукта е въведена в държавите-членки в края на 2004 г. и началото на 2005 г.

На 15 май 2007 г. вследствие на новопостъпила информация за безопасността относно случаи на фулминантна бъбречна недостатъчност, свързана с нимезулид, Ирландската агенция по лекарствата временно прекратява разрешението за употреба в Ирландия на всички лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи нимезулид. Ирландската агенция по лекарствата уведомява ЕМЕА, останалите държави-членки и притежателите на разрешения за употреба съгласно член 107, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

По време на своето пленарно заседание през май 2007 г. СНМР разгледа новите данни от Ирландия за безопасността относно риска от фулминантна бъбречна недостатъчност, свързана с нимезулид, както и наличните данни в публикуваната литература, и заключи, че данните относно чернодробната токсичност на нимезулид трябва да бъдат преразгледани съгласно член 107, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

СНМР преразглежда представените данни, включително отговорите на притежателите на разрешения за употреба, данните от фармакологичната бдителност, предоставени от държавите-членки, данните, предоставени от ЕМЕА, както и извадка от литературата. Поради сериозните опасения, предизвикани от информацията от Ирландия, и в рамките на предвиденото в член 107, прегледът се концентрира върху чернодробната безопасност на нимезулид.

Сигналът от Ирландия за хепатотоксичност показва, че в Ирландия нимезулид е замесен в повече случаи на несвързана с хепатит А, В или парацетамол фулминантна чернодробна недостатъчност, изискваща трансплантация на черен дроб, отколкото който и да е друг лекарствен продукт. Някои от докладваните случаи обаче са били усложнени от съпътстващо заболяване/лекарство за хепатотоксичност, като не е било възможно да се определи ясна причинна връзка с нимезулид.

Оценката на общите данни от докладваните случаи след разрешаване, клиничните проучвания, както и епидемиологичните данни показват по-висока честота на остри чернодробни нежелани реакции към нимезулид, в сравнение с други НСПВС. Въпреки това с изключение на сигнала от

Ирландия за сериозни чернодробни нежелани реакции прегледът на цялостната предоставена информация не изменя показателите за безопасност на нимезулид, както са установени в предишното становище на СНМР.

СНМР разгледа показанията за гастроинтестинална токсичност на нимезулид в сравнение с други НСПВС и евентуалните последствия от преминаване към други НСПВС с по-висок гастроинтестинален риск. Оценката на тези последствия е подкрепена от симулация на последствията от евентуално изтегляне на нимезулид от пазара в Италия. Симулацията показва значително намаляване на случаите на хоспитализация поради увреждания на черния дроб, като в същото време е възможно да се увеличат случаите на хоспитализация поради гастроинтестинална токсичност.

Накрая според информацията, предоставена от притежателя на разрешението за употреба, повечето чернодробни смущения (56%) са се появили след двуседмично лечение, следователно рискът от остри чернодробни увреждания може да се ограничи, ако периодът на лечение се намали до не повече от 15 дни.

Като взе предвид цялата налична информация СНМР заключи, че данните не са в подкрепа на временно прекратяване на всички разрешения за употреба в Европа.

СНМР реши, че мерките за намаляване на риска, приети в края на първата процедура по отнасяне, са били в състояние да ограничат появата на най-сериозните чернодробни увреждания. Доказано е, че нимезулид е също толкова ефективен за намаляване на хепатотоксичността, когато при употребата му строго се спазват препоръките в информацията за продукта. Допълнителните ограничения в информацията за продукта заедно с ограничението за продължителността на лечението и изтеглянето на опаковките с обем над 30 единици целят още повече да намалят подобни рискове заедно с условията (вж. Приложение IV) и усилията на националните компетентни органи за организиране на дейности за обучение и информиране, както за предписващите продукта, така и за пациентите.

Прегледът заключи, че не може да бъде изключено слабо повишаване на абсолютния риск от хепатотоксични реакции, свързани с нимезулид, въпреки че общото съотношение полза/риск остава положително.

Като цяло съотношението полза/риск за съдържащи нимезулид лекарствени продукти за системна употреба остава благоприятно, като разрешенията за употреба за съдържащи нимезулид лекарства за системна употреба трябва да бъдат запазени при следните ограничения:

- решението да се предпише нимезулид трябва да се основава на оценка на цялостния риск при всеки отделен пациент;
- максималната продължителност на лечението с нимезулид е 15 дни; следователно опаковки с обем над 30 единици трябва да бъдат изтеглени от пазара и да не получават разрешения.
- в Кратката характеристика на продукта и листовката са добавени нови противопоказания и засилени предупреждения, за да се ограничи приемът на нимезулид от пациенти без рискови фактори за нежелани чернодробни реакции.

Освен това запазването на разрешенията за употреба е свързано със следните условия:

- представяне на 6-месечни периодични актуализирани доклади относно безопасността (PSUR)
- провеждане на ретроспективно проучване, последвано от проспективно проучване в центровете по трансплантация.
- актуализиране на плана за управление на риска;
- информиране на здравните специалисти с писмо от тип „Директно съобщение до здравните специалисти”

ОСНОВАНИЯ ЗА ЗАПАЗВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА И ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА/ИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКА/И НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

След като разгледа цялостната налична информация за хепатотоксичността, СНМР заключава следното:

- при нимезулид се наблюдава по-висока честота на острите чернодробни нежелани реакции, но като цяло показателите му за безопасност не са се променили.
- СНМР разгледа показателите за гастроинтестинална токсичност на нимезулид и евентуалите последствия при преминаване към други НСПВС.
- ограничаването на продължителността на лечението с нимезулид до не повече от 15 дни би могло да намали риска от остри чернодробни увреждания.

СНМР препоръчва запазване на разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти, споменати в Приложение I към решението, както и изменения в съответните точки от Кратката характеристика на продукта и листовката за системно приложение на нимезулид, както е посочено в Приложение III към решението, в съответствие с член 107, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Условиата на разрешенията за употреба са посочени в Приложение IV към настоящото решение.