

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZACHOVÁNÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A
POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A V PŘÍBALOVÝCH
INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ
PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH NIMESULID (SYSTÉMOVÉ FORMULACE) (viz příloha I)

Nimesulid je nesteroidní antiflogistikum (NSAID), které je dostupné pouze na lékařský předpis a v Evropě je registrováno od roku 1985.

Léčivé přípravky obsahující nimesulid jsou v současné době k dispozici na trzích ve více než 50 zemích po celém světě, a zejména v Evropě a v Jižní Americe.

V Evropské unii je nimesulid registrován na národní úrovni v 17 členských státech (Belgie, Bulharsko, Česká republika, Kypr, Francie, Maďarsko, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Malta, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovensko a Slovinsko).

Nimesulid se v roce 2002 stal předmětem postoupení záležitosti Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) podle článku 31 poté, co byla kvůli obavám ohledně hepatotoxicity přípravku pozastavena platnost jeho licence ve Finsku, a následně také ve Španělsku. Závěrem tohoto posuzovacího řízení bylo, že navzdory odlišným stanoviskům, která předložilo Finsko, Španělsko a Irsko, profil přínosu a rizik nimesulidu pro systémové použití zůstává příznivý, a to za podmínky, že budou zveřejněny informace o přípravku a omezena maximální perorální dávka na 100 mg dvakrát denně. V roce 2004 toto rozhodnutí schválila Evropská komise a údaje o přípravku byly následně upraveny tak, aby upozorňovaly na kontraindikaci jeho použití u pacientů s nedostatečností jater a obsahovaly upozornění na riziko hepatitidy, fulminantní hepatitidy (včetně smrtelných případů), žloutenky a cholestázy. Harmonizované informace o přípravku byly v členských státech zavedeny koncem roku 2004 až počátkem roku 2005.

Dne 15. května 2007, v návaznosti na nové informace o bezpečnosti přípravku vztahující se na případy fulminantního jaterního selhání spojeného s užíváním nimesulidu, pozastavil irský úřad pro léčivé přípravky vnitrostátní rozhodnutí o registraci pro všechny systémové léčivé přípravky obsahující nimesulid dostupné v Irsku. V souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění irský úřad pro léčivé přípravky informoval agenturu EMEA, ostatní členské státy a držitele rozhodnutí o registraci.

Výbor pro humánní léčivé přípravky během svého zasedání v květnu 2007 posoudil tyto nové údaje o bezpečnosti přípravku z Irska týkající se rizika fulminantního jaterního selhání spojeného s užíváním nimesulidu a také údaje z uveřejněné literatury a došel k závěru, že údaje o hepatotoxicitě nimesulidu by měly být přezkoumány v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

Výbor pro humánní léčivé přípravky zhodnotil předložené údaje, včetně odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci (MAH), údajů týkajících se farmakovigilance předložených členskými státy, údajů poskytnutých Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a odborné literatury. Hodnocení se zaměřilo na bezpečnost nimesulidu s ohledem na funkci jater v souvislosti s vážnými obavami plynoucími z údajů z Irska, a to v rámci oblasti definované článkem 107.

Signály hepatotoxicity zaznamenané v Irsku ukázaly, že nimesulid byl v Irsku spojen s větším počtem případů fulminantního jaterního selhání, které nesouvisely ani s hepatitidou typu A nebo B ani s otravou paracetamolem a vyžadovaly transplantaci jater, než jakýkoli jiný léčivý přípravek. Některé z ohlášených případů však byly nejasné vzhledem k souběžnému užívání léků k léčbě jiných onemocnění/hepatotoxicity, a jednoznačnou příčinnou souvislost s nimesulidem z nich tudíž nelze vyvodit.

Z vyhodnocení všech spontánně ohlášených údajů po udělení rozhodnutí o registraci, klinických studií a epidemiologických údajů vyplývá zvýšený výskyt závažných nežádoucích hepatických reakcí spojených s užíváním nimesulidu ve srovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky. Profil nimesulidu z hlediska bezpečnosti, jak byl stanoven dle předchozího stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky, se však kromě signálu závažných nežádoucích hepatických reakcí z Irska na základě vyhodnocení všech předložených údajů nezměnil.

Výbor pro humánní léčivé přípravky posoudil profil nimesulidu z hlediska gastrointestinální toxicity v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky a také možné důsledky převedení na jiná nesteroidní antiflogistika s vyšším gastrointestinálním rizikem. Hodnocení těchto důsledků podpořila simulace možného dopadu stažení nimesulidu v Itálii. Tato simulace naznačuje významné snížení počtu případů hospitalizace v důsledku poškození jater, avšak počet případů hospitalizace v důsledku gastrointestinální toxicity se může zvyšovat.

A konečně, podle údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci docházelo k poškození jater většinou (56 % případů) dva týdny po léčbě. Léčebné období nepřesahující 15 dní tedy může riziko akutního poškození jater snížit.

Po zvážení veškerých dostupných důkazů Výbor pro humánní léčivé přípravky došel k závěru, že údaje nepodporují pozastavení všech rozhodnutí o registraci v Evropě.

Výbor pro humánní léčivé přípravky vyjádřil souhlas s tím, že díky opatřením k minimalizaci rizik přijatým na konci prvního posuzovacího řízení se výskyt nejzávažnějších poškození jater podařilo zvládnout. Používání nimesulidu v přísném souladu s doporučeními obsaženými v informacích o přípravku se ukázalo být při snižování hepatické toxicity stejně účinné. Cílem doplňujících omezení obsažených v informacích o přípravku spolu s omezením trvání léčby a se stažením balení o obsahu nad 30 jednotek je další snížení těchto rizik. K tomu mají přispět rovněž podmínky (viz příloha IV) a úsilí vyvíjené příslušnými vnitrostátními orgány při vzdělávacích a informačních aktivitách věnovaných jak osobám, které lék předepisují, tak pacientům.

Výbor pro humánní léčivé přípravky ve svém zhodnocení došel k závěru, že malé zvýšení absolutního rizika hepatotoxických reakcí spojených s užíváním nimesulidu nelze vyloučit, ale celkový poměr rizik a přínosů zůstává příznivý.

Celkově je profil přínosů a rizik přípravků obsahujících nimesulid pro systémové použití nadále příznivý a rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících nimesulid pro systémové použití by měla být zachována, ovšem s těmito omezeními:

- Rozhodnutí předepsat nimesulid by mělo být učiněno po posouzení individuálních rizik jednotlivých pacientů.
- Maximální doba trvání léčby přípravkem obsahujícím nimesulid je 15 dní. Balení o obsahu vyšším než 30 jednotek by proto měla být stažena a neměla by být povolena.
- Do souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty nové kontraindikace a zesílená upozornění tak, aby nimesulid užívali pouze pacienti bez rizikových faktorů hepatických reakcí.

Pro zachování rozhodnutí o registraci musí být splněny tyto podmínky:

- Každých šest měsíců musí být předkládány pravidelné aktualizované zprávy o bezpečnosti léku (PSUR).
- Je třeba provést retrospektivní studii, po níž bude následovat prospektivní studie v transplantačních centrech.
- Je třeba aktualizovat plán řízení rizik.
- Je nutno informovat zdravotníky prostřednictvím informačního dopisu (*Direct Healthcare Professional Communication*).

ZDŮVODNĚNÍ ZACHOVÁNÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A V PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Na základě všech dostupných údajů o hepatotoxicitě došel Výbor pro humánní léčivé přípravky k tomuto závěru:

- V souvislosti s užíváním nimesulidu byla prokázána zvýšená četnost závažných hepatických reakcí, ale celkový profil tohoto léku z hlediska bezpečnosti zůstává nezměněn.
- Výbor pro humánní léčivé přípravky posoudil profil gastrointestinální toxicity nimesulidu a případné důsledky převedení na jiná nesteroidní antiflogistika.
- Omezení léčby nimesulidem na nejvýše 15 dní může snížit riziko akutního poškození jater.

Výbor pro humánní léčivé přípravky doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I rozhodnutí a upravit příslušné oddíly souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací systémových formulací nimesulidu, jak jsou uvedeny v příloze II rozhodnutí v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Podmínky rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV tohoto rozhodnutí.