

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за измененията на кратката характеристика на продукта и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата**

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, за системна употреба (вж. Приложение I)

Нимезулид е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) с преобладаващо инхибиране на COX-2, одобрен в Европа от 1985 г. Показан е като лечение на втори избор за остра болка, симптоматично лечение на болезнен остеоартрит и първична дисменорея. Препоръчителната доза е 100 mg два пъти дневно, а максималната продължителност на лечението е 15 дни, като най-малката продължителност се препоръчва за минимизиране появата на нежелани реакции.

Нимезулид е бил обект на сезиране по член 31 до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) през 2002 г., последвано от национално временно спиране на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, във Финландия и впоследствие в Испания поради опасения от хепатотоксичност.

След като са взети предвид всички налични по онова време данни, е заключено, че честотата на чернодробните реакции, свързани с лечение с нимезулид, е малко по-висока в сравнение с други НСПВС, но няма повишена честота на тежките чернодробни реакции. Заключено е, че съотношението полза/риск остава положително и подлежи на изменения в разрешенията за употреба, като включването на ограничения за безопасната употреба на продуктите.

Представено е ограничение на максималната доза до 100 mg два пъти дневно (с оттегляне на разрешенията за употреба за 200 mg), ограничение на терапевтичните показания до трите споменати по-горе и предупреждения, предпазни мерки за употреба и противопоказания. Тази процедура по сезиране е завършена през 2004 г. (становището на Европейската комисия е публикувано на 26 април 2004 г.), а информацията за продукта е актуализирана след това.

През май 2007 г. след публикуването на нова информация за случаи на фулминантна чернодробна недостатъчност, свързана с употребата на нимезулид, Ирландия временно спира разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи нимезулид, и е стартирана процедура по член 107.

Съобщените случаи показват по-честа връзка на нимезулид с несвързана с хепатит А, В или парацетамол фулминантна чернодробна недостатъчност, която изисква чернодробна трансплантация в Ирландия, отколкото с който и да е друг лекарствен продукт. За някои от тези случаи се счита, че са обвързани със съпътстващо приложение на лекарства за заболяване/хепатотоксични лекарства и не може да се заключи, че има ясна връзка с нимезулид. Отбелязано е, че голяма част от чернодробните проблеми (56 %) се появяват след двуседмично лечение. Общо като цяло и вземайки под внимание предоставените данни, се заключава, че не може да се изключи незначителното повишение на абсолютния риск за хепатотоксични реакции, включително тежки чернодробни реакции, свързани с нимезулид.

В контекста на това преразглеждане се взема предвид ограничената информация за профила на стомашно-чревна токсичност, в сравнение с други НСПВС, и възможните последствия от смяната с други НСПВС с по-висок риск за стомашно-чревна токсичност. С оглед на съмненията за размерите и определящите фактори на възможно нимезулид-индуцирано увреждане, съотношението полза/риск се счита за положително и подлежи на изменения в информацията за продукта и условията на разрешенията за употреба за всички продукти, съдържащи нимезулид, за системна употреба.

Освен това, като се отчита, че това преразглеждане е взето под внимание, оценката на наличните данни за нимезулид по член 107, фокусирани върху чернодробната безопасност на нимезулид, и ограничената информация за профила на стомашно-чревна токсичност на нимезулид, се приема, че трябва да се извърши пълна оценка на съотношението полза/риск в рамките на процедура по член 31, където рисковете от нимезулид трябва да се преценят спрямо стомашно-чревните рискове на други НСПВС.

Допълнителните мерки ще помогнат за минимизиране на риска, свързан с употребата на нимезулид, докато се очаква оценката на съотношението полза/риск от сезирането по член 31.

На 19 януари 2010 г. Европейската комисия стартира процедура по сезиране по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, с което иска от CHMP да даде становище дали разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, за системна употреба, трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или оттеглени.

CHMP разглежда предоставените от притежателите на разрешения за употреба данни от клинични и неклинични проучвания, епидемиологични проучвания и спонтанни доклади.

Лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи нимезулид, са одобрени понастоящем в 17 държави-членки само по лекарско предписание и се продават в 15 държави членки (България, Чешката република, Кипър, Франция, Гърция, Унгария, Италия, Латвия, Литва, Малта, Полша, Португалия, Румъния, Словакия и Словения). Експозицията на пациентите се понижава през последните години след резултатите от предишните преразглеждания по член 31 и 107. Като цяло най-високата експозиция се наблюдава в Италия, Полша, Франция и Гърция. В останалите държави-членки експозицията изглежда относително стабилна във времето.

### **Ефикасност**

Ефикасността на нимезулид при лечението на болка, свързана с редица възпалителни и болезнени нарушения, е показана главно в краткосрочни проучвания (до четири седмици) с ограничен брой пациенти. Въпреки че съществуват резултати от клинични проучвания, предполагащи бързото начало на аналгетичния ефект, свързано с употребата на нимезулид, в сравнение с други НСПВС, клиничната приложимост на измерените разлики за началото на облекчаване на болката е съмнителна.

Въз основа на наличните данни се заключава, че доказаната ефикасност на нимезулид при краткосрочни клинични проучвания отговаря на показанието само за краткосрочна употреба (т.е. максимум 15-дневно лечение), както е било ограничено преди това, за да се минимализират рисковете от хепатотоксичност. Не е демонстрирано недвусмислено и клинично значимо предимство пред други НСПВС и затова Комитетът счита ефикасността на нимезулид за близка до другите налични НСПВС.

### **Безопасност**

Нимезулид се свързва с повишен риск от хепатотоксичност спрямо случаите без прием или предишен прием. В допълнение на преразглеждането на всичките налични данни се заключава, че нимезулид изглежда, че има най-неблагоприятния профил на безопасност за хепатотоксичност, в сравнение с диклофенак и напроксен както за тежко чернодробно увреждане, изискващо трансплантация, така и за хоспитализация заради чернодробно увреждане. Профилът на хепатотоксичност, сравнен с ибупрофен, варира от неблагоприятен в спонтанните доклади до сходен при хоспитализациите за чернодробно увреждане или малко по-благоприятен при тежко чернодробно увреждане, изискващо трансплантация.

Абсолютният риск за остра чернодробна недостатъчност, показана за трансплантация, е 5,64 [2,43 – 11,11] на милион човекогодина и 5,90 за милиард дефинирани дневни дози (DDD). Абсолютният риск за болничен прием при хепатотоксичност е приблизително 30-35 на 100 000 човекогодина, а абсолютният риск за изследвания на необичайна чернодробна функция е приблизително 1 %.

Хепатотоксичността на нимезулид е оценена по-рано при процедура по член 107, стартирана заради новата информация, засягаща случаи на фулминантна чернодробна недостатъчност, свързана с употребата му в Ирландия и последващото временно спиране на разрешенията за употреба за нимезулид в тази държава-членка. По това време големината на повишения риск от тежки чернодробни нежелани лекарствени реакции за нимезулид в сравнение с други НСПВС, наблюдавана при спонтанното докладване, клиничните и епидемиологичните проучвания изглежда незначителна с изключение на сигнала от Ирландия. Освен това са излезли резултатите от проучването SALT. В тази връзка проучването SALT е ключовата част от информацията, с която се очаква да се вникне по-добре. Както е обсъждано в оценъчния доклад, проучването SALT представя няколко ограничения, като малък брой идентифицирани случаи, всички остри случаи са при остра чернодробна недостатъчност и много широки доверителни интервали, които в никакъв случай не правят резултатите надеждни. Въпреки това проучването SALT потвърждава сигнала от Ирландия, който не е наблюдаван в никоя друга държава, включена в проучването. Този сигнал може да се дължи на участващи природни, генетични фактори и остава да бъде обяснен.

Наличните данни, включително ново епидемиологично проучване (FVG GI проучване), потвърждават, че всички НСПВС може да предизвикат увреждане на гастро-дуоденалната лигавица и да повишат риска от усложнения на горния стомашно-чревен тракт (UGIC). Рискът от стомашно-чревни усложнения, дължащи се на нимезулид, е по-нисък от този при кеторолак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, диклофенак, сулидак и мелоксикам. Въпреки това трябва да се отбележи, че няма налично директно сравнение и че доверителните интервали се застъпват значително.

Като цяло, стомашно-чревната токсичност на нимезулид се счита за подобна на тази на другите налични НСПВС. Когато се комбинират чернодробно увреждане и стомашно-чревна токсичност, нимезулид попада в средния обхват на другите НСПВС. Профилът на безопасност от гледна точка на хепатотоксичност и стомашно-чревна токсичност за нимезулид е показан като по-неблагоприятен от алтернативни НСПВС, като диклофенак и напроксен.

От предоставените данни по време на това преразглеждане не е повдигнат нов проблем с безопасността с оглед на сърдечносъдовите нарушения, бъбречната безопасност, безопасността на имунната и нервната система. Изглежда, че профилът на риска за нимезулид не е по-благоприятен от този на други НСПВС с оглед на сърдечносъдови нарушения. Данните предполагат, че бъбречната безопасност на нимезулид е подобна на тази на други НСПВС, подобна или малко по-добра с оглед на кожата и безопасността на имунната и нервната система.

### **Съотношение полза/риск**

Ефикасността на нимезулид е доказана в краткосрочни клинични проучвания, което отговаря на показанието за краткосрочна употреба (т.е. максимум 15-дневно лечение), представено за да минимизира рисковете от хепатотоксичност. Като цяло нимезулид е поне толкова ефективен, колкото други НСПВС при показания за краткосрочна употреба при болка.

Съществува повишен риск от хепатотоксичност, свързан с нимезулид, чиято големина все още поражда съмнения. Отбелязано е, че 23 % от чернодробните случаи, съобщени за нимезулид, включват пациенти, лекувани за повече хронични показания. Затова Комитетът заключава, че употребата на нимезулид трябва да се ограничи само до остри състояния, т.е. лечение на остра болка и първична дисменорея. С оглед на риска от хронична употреба при лечение на остеоартрит и имайки за цел да минимализира допълнително рисковете, свързани с нимезулид, CHMP заключава, че съотношението полза/риск за нимезулид за това показание вече не е положително.

### **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта и листовката**

Като се има предвид, че

- Комитетът взема под внимание сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи нимезулид за системна употреба.
- Комитетът взема под внимание всички налични предоставени данни за безопасността и ефикасността на продукти, съдържащи нимезулид, за системна употреба.
- Комитетът взема под внимание, че са предоставени доказателства за клиничната ефикасност на съдържащи нимезулид продукти за системна употреба за показанията при краткосрочно лечение. Не е демонстрирано недвусмислено и клинично значимо предимство пред други НСПВС и затова Комитетът счита ефикасността на нимезулид за близка до другите налични НСПВС.
- Комитетът счита, че общата стомашно-чревна токсичност на нимезулид е подобна на тази на други НСПВС, но нимезулид се свързва с повишен риск от хепатотоксичност. Комбинираният профил на безопасност от гледна точка на хепатотоксичност и стомашно-чревна токсичност за нимезулид е показан като по-неблагоприятен от някои други алтернативни НСПВС, като диклофенак и напроксен. Освен това ограниченията на понастоящем наличните данни води до съмнения за хепатотоксичността и опасенията остават особено за продължителната употреба на нимезулид.
- Като взема предвид максималната продължителност от 15 дни за лечение, с цел да се минимизира рискът от хепатотоксичност и да се постигне допълнително минимизиране на рисковете, свързани с нимезулид, Комитетът счита, че употребата на нимезулид трябва да се ограничи единствено до остри състояния т.е. лечение на остра болка и първична дисменорея.
- Като има предвид горепосоченото, Комитетът счита, че има риск от хронична употреба на нимезулид при „симптоматично лечение на болезнен остеоартрит“ и заключава, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, за системна употреба вече не е благоприятно за това показание.

Поради това СНМР препоръчва промяната в условията на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи нимезулид, за системна употреба, посочени в Приложение I и при спазване на условията, посочени в Приложение IV, за които измененията на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложение III.