

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace, předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících nimesulid pro systémové použití (viz příloha I)

Nimesulid je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID) s převahou inhibice COX-2, který je v Evropě registrován od roku 1985. Používá se jako léčba druhé linie u pacientů s akutní bolestí a v symptomatické léčbě bolestivé osteoartrity a primární dysmenorey. Doporučená dávka je 100 mg dvakrát denně a maximální délka léčby je 15 dní. S ohledem na minimalizaci výskytu vedlejších účinků se doporučuje co nejkratší délka léčby.

Nimesulid byl v roce 2002 předmětem přezkoumání výboru CHMP podle článku 31, které bylo zahájeno po vnitrostátním pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících nimesulid ve Finsku a poté ve Španělsku vzhledem k obavám ohledně hepatotoxicity přípravků.

Po zvážení všech tehdy dostupných dat se dospělo k závěru, že výskyt hepatotoxických reakcí v souvislosti s léčbou nimesulidem ve srovnání s ostatními NSAID mírně vyšší, ale zvýšený výskyt závažných hepatotoxických reakcí nebyl zaznamenán. Byl učiněn závěr, že poměr přínosů a rizik zůstal příznivý pod podmínkou provedení potřebných úprav registrace, včetně zavedení omezení s ohledem na bezpečné používání léčivého přípravku.

Byla zavedena omezení maximální denní dávky na 100 mg dvakrát denně (se stažením žádosti o vydání rozhodnutí o registraci pro dávku 200 mg), omezení terapeutických indikací na tři výše zmíněné a upozornění, upozornění pro používání a kontraindikace. Toto postup přezkoumání byl proveden v roce 2004 (Evropská komise vydala rozhodnutí dne 26. dubna 2004) a následně byly aktualizovány informace o přípravku.

V květnu 2007 pozastavilo Irsko na základě nových informací, týkajících se případů fulminantního jaterního selhání v souvislosti s používáním nimesulidu, rozhodnutí o registraci pro všechny systémové léčivé přípravky obsahující nimesulid a byl zahájen postup podle článku 107.

U případů hlášených v Irsku byla prokázána souvislost s fulminantním jaterním selháním typu non-A non-B, které nebylo vyvoláno paracetamolem a které vyžadovalo transplantaci jater. Tyto případy ve srovnání s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem výrazněji souvisely s užíváním nimesulidu. U některých z těchto případů došlo pravděpodobně k vzájemnému vlivu souběžného onemocnění/hepatotoxické léčby a jasný kauzální vztah s užíváním nimesulidu nebylo možné prokázat. Bylo zaznamenáno, že se většina jaterních poruch (56 %) vyskytla po dvou týdnech léčby. Po celkovém vyhodnocení dat se došlo k závěru, že mírné zvýšení absolutního rizika hepatotoxických reakcí, včetně závažných hepatotoxických reakcí v souvislosti s užíváním nimesulidu, nelze vyloučit.

V rámci tohoto přezkumu byly hodnoceny omezené informace týkající se profilu gastrointestinální toxicity nimesulidu ve srovnání s jinými NSAID a možné důsledky přechodu na léčbu jinými NSAID s vyšším rizikem gastrointestinální toxicity. S ohledem na nejasnosti týkající se velikosti a rozhodujících činitelů možného poškození vyvolaného nimesulidem byl poměr přínosů a rizik považován za příznivý pod podmínkou provedení potřebných úprav informací o přípravku a podmínek registrace všech přípravků, obsahujících nimesulid pro systémové použití.

Vzhledem k tomu, že postup a hodnocení dostupných dat týkajících se nimesulidu podle článku 107 byl zaměřen na bezpečnost nimesulidu s ohledem na jaterní funkce a že byly hodnoceny pouze omezené informace týkající se profilu gastrointestinální toxicity nimesulidu, bylo schváleno zahájení postupu podle článku 31 pro úplné hodnocení poměru přínosů a rizik, v rámci kterého by měla být rizika v souvislosti s užíváním nimesulidu zvážena v porovnání s gastrointestinálními riziky jiných NSAID.

Během čekání na komplexní hodnocení poměru přínosů a rizik přezkoumání podle článku 31 by další opatření přispěla k minimalizaci rizik spojených s používáním nimesulidu.

Evropská komise zahájila dne 19. ledna 2010 přezkoumání podle článku 31 nařízení 2001/83/ES, v rámci kterého požádala výbor CHMP o stanovisko k tomu, zda stávající rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující nimesulid pro systémové podání má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Výbor CHMP přezkoumal údaje z klinických, neklinických a epidemiologických studií a spontánních hlášení, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci.

Léčivé přípravky obsahující nimesulid pro systémové podání, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis, jsou v současné době registrovány v 17 členských státech a k dispozici na trhu jsou v 15 členských státech (Bulharsko, Česká republika, Francie, Itálie, Kypr, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Malta, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Řecko, Slovensko a Slovinsko). Na základě výsledků

předchozích přezkumů podle článků 31 a 107 se během posledních let expozice pacientů snížila. Celkově je nejvyšší míra expozice zaznamenána ve Francii, Itálii, Polsku a Řecku. V ostatních členských státech se expozice v průběhu času jeví stabilní.

Účinnost

Účinnost nimesulidu v léčbě bolesti spojené se závažnými zánětlivými a bolestivými onemocněními byla prokázána především v krátkodobých studiích (až čtyři týdny) s omezeným počtem pacientů. Přestože jsou k dispozici některé výsledky klinických studií, ze kterých ve srovnání s jinými NSAID vyplývá rychlý nástup analgetického účinku v souvislosti s užíváním nimesulidu, je klinický význam měřených rozdílů v navození úlevy od bolesti diskutabilní.

Z dostupných dat vyplývá, že účinnost nimesulidu prokázaná v krátkodobých klinických studiích je v souladu s indikací v pouze krátkodobém použití (tj. léčba maximálně v délce 15 dnů), zavedené s ohledem na minimalizaci rizik hepatotoxicity. Jednoznačná a klinicky významná výhoda ve srovnání s jinými NSAID nebyla prokázána, a proto výbor považoval účinnost nimesulidu za odpovídající účinnosti ostatních dostupných NSAID.

Bezpečnost

Ve srovnání s nepoužíváním nebo používáním v minulosti je léčba nimesulidem spojena se zvýšeným rizikem hepatotoxicity. Na základě posouzení všech dostupných dat dospěl výbor k závěru, že nimesulid má ve srovnání s diklofenakem a naproxenem pravděpodobně nejméně příznivý bezpečnostní profil s ohledem na hepatotoxicitu, a to jak z hlediska závažného poškození jater vyžadujícího transplantaci tak z hlediska hospitalizace v důsledku poškození jater. Profil hepatotoxicity ve srovnání s ibuprofenem kolísá od méně příznivého v spontánních hlášeních ke srovnatelnému s ohledem na hospitalizaci v důsledku poškození jater nebo mírně příznivějšímu s ohledem na závažné poškození jater vyžadující transplantaci.

Absolutní riziko akutního jaterního selhání, které je indikováno k transplantaci, je 5,64 [2,43-11,11] na milion osoboroků a 5,90 na bilion DDD (definované denní dávky). Absolutní riziko hospitalizace v důsledku hepatotoxicity dosahuje přibližně 30-35 na 100 000 osoboroků a absolutní riziko abnormálních jaterních funkčních testů činí přibližně 1 %.

Hepatotoxicita nimesulidu byla dříve hodnocena v rámci postupu podle článku 107, který byl zahájen v Irsku na základě nových informací týkajících se případů fulminantního jaterního selhání v souvislosti s jeho používáním a na základě toho byla pro nimesulid pozastavena registrace v tomto členském státě. V dané době se jevil význam zvýšeného rizika závažných jaterních nežádoucích účinků v souvislosti s nimesulidem ve srovnání s jinými NSAID zaznamenaného ve spontánních hlášeních, klinických a epidemiologických studiích jako nepatrný s výjimkou signálu vznesených Irskem. Dále byly zveřejněny výsledky studie SALT. V tomto ohledu byla studie SALT hlavním zdrojem dat s předpokladem, že povedou k hlubšímu pochopení problému. Na základě diskuse ve zprávě o hodnocení vykazovala studie SALT několik omezení jako nízký počet identifikovaných případů; všechny případy závažného akutního jaterního selhání a velmi široké intervaly spolehlivosti činí výsledky studie nepřesvědčivé. Studie SALT potvrdila signál vznesený Irskem, který nebyl zaznamenán v žádné jiné zemi zahrnuté do studie. Tento signál by bylo možné vysvětlit na základě faktorů prostředí a genetických faktorů, nicméně stále zůstává neobjasněn.

Dostupná data včetně nové epidemiologické studie (FVG GI studie) potvrzují, že všechny NSAID mohou vyvolat poškození gastroduodenální sliznice a představují zvýšené riziko komplikací postihujících horní gastrointestinální trakt. Riziko gastrointestinálních komplikací v důsledku užívání nimesulidu je nižší než riziko spojené s užíváním ketorolaku, piroxikamu, indometacinu a azopopazonu, ale není jednoznačně rozdílné od rizika spojeného s užíváním ostatních NSAID, jako je celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak, sulindak a meloxicam. Je však třeba upozornit, že není k dispozici žádné přímé srovnání a že se intervaly spolehlivosti významně překrývají.

Gastrointestinální toxicita nimesulidu se celkově považuje za srovnatelnou s ostatními NSAID. S ohledem na kombinaci jaterního poškození a GI toxicity spadá nimesulid do středu mezi ostatní NSAID. Profil bezpečnosti s ohledem na hepatotoxicitu a gastrointestinální toxicitu nimesulidu je méně příznivý než profil alternativních NSAID, jako je diklofenak nebo naproxen.

Z údajů předložených v rámci tohoto postupu nevyplývají žádné nové obavy, týkající se bezpečnosti s ohledem na kardiovaskulární onemocnění a bezpečnosti s ohledem na funkce ledvin, a kožní, imunitní a nervový systém. Zdá se, že profil rizik nimesulidu s ohledem na kardiovaskulární onemocnění není příznivější než profil jiných NSAID. Z údajů vyplývá, že bezpečnost nimesulidu s ohledem na funkce ledvin je srovnatelná s jinými NSAID a rovněž srovnatelná nebo mírně příznivější s ohledem na bezpečnost pro kožní, imunitní a nervový systém.

Poměr přínosů a rizik

Účinnost nimesulidu byla prokázána v krátkodobých klinických studiích, což je v souladu s indikací v krátkodobém použití (tj. léčba maximálně v délce 15 dnů), zavedené s ohledem na minimalizaci rizik hepatotoxicity. Celkově je nimesulid v indikacích krátkodobého používání v léčbě bolesti nejméně tak účinný jako ostatní NSAID.

V souvislosti s používáním nimesulidu bylo prokázáno zvýšené riziko hepatotoxicity, jehož význam stále vyvolává obavy. Ve 23 % případů jaterního poškození hlášeného v souvislosti s užíváním nimesulidu se jednalo o pacienty léčené pro chroničtější indikace. Výbor proto dospěl k závěru, že používání nimesulidu by mělo být omezeno pouze na akutní stavy, tj. léčbu akutní bolesti a primární dysmenorey. S ohledem na riziko spojené s chronickým používáním v léčbě osteoartritidy a snahu o další minimalizaci rizik spojených s užíváním nimesulidu dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik nimesulidu není pro tuto indikaci příznivý.

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

Vzhledem k tomu že,

- výbor vzal v potaz přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vedené ohledně léčivých přípravků obsahujících nimesulid pro systémové použití,
- výbor posoudil všechny dostupné předložené údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravků pro systémové podání, které obsahují nimesulid,
- výbor byl toho názoru, že důkazy o klinické účinnosti přípravků, obsahujících nimesulid pro systémové podání v indikacích pro krátkodobou léčbu, byly předloženy. Jednoznačná a klinicky významná výhoda ve srovnání s jinými NSAID nebyla prokázána, a proto výbor považoval účinnost nimesulidu za odpovídající účinnosti ostatních dostupných NSAID,
- výbor byl toho názoru, že celková gastrointestinální toxicita nimesulidu je srovnatelná s ostatními NSAID, avšak užívání nimesulidu je spojeno se zvýšením rizika hepatotoxicity. Kombinovaný bezpečnostní profil s ohledem na hepatotoxicitu a gastrointestinální toxicitu nimesulidu je méně příznivý než profil některých alternativních NSAID, jako je diklofenak nebo naproxen. Omezení dat v současnosti dostupných vyvolává nejistotu s ohledem na hepatotoxicitu, a především v souvislosti s prodlouženým používáním nimesulidu nadále přetrvávají obavy,
- po zvážení maximální délky léčby 15 dnů s ohledem na minimalizaci rizika hepatotoxicity a snahy o další minimalizaci rizik spojených s užíváním nimesulidu dospěl výbor k názoru, že používání nimesulidu by mělo být omezeno pouze na akutní stavy, tj. léčbu akutní bolesti a primární dysmenorey,
- výbor ve světle výše uvedených zjištění došel k závěru, že chronické používání nimesulidu v „symptomatické léčbě bolestivé osteoartritidy“ představuje riziko, a rozhodl, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících nimesulid pro systémové podání není pro tuto indikaci příznivý,

na základě toho výbor CHMP doporučil za podmínek stanovených v příloze IV změnu registrací léčivých přípravků obsahujících nimesulid pro systémové použití uvedených v příloze I, pro které jsou úpravy souhrnů údajů o přípravku a příbalové informace součástí přílohy III.