

## **II lisa**

**Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi  
omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

### **Nimesuliidi sisaldavate süsteemselt manustatavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Nimesuliid on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID-ravim), millel on eelkõige COX-2 inhibeeriv toime ja mis on saanud Euroopas müügiloo juba 1985. aastal. Nimesuliid on teise valiku ravim, mida kasutatakse ägeda valu, valuliku osteoartroosi sümptomaatiliseks raviks ja primaarse düsmenorröa raviks. Soovituslik annus on 100 mg kaks korda ööpäevas. Ravi maksimaalne kestus on 15 päeva. Et vähendada kõrvaltoimete tekkevõimalust, soovitatakse kasutada ravimit lühima võimaliku aja vältel.

2002. aastal tehti inimravimite komiteele nimesuliidi kohta artikli 31 alusel esildis pärast seda, kui Soome ja seejärel Hispaania peatasid võimaliku hepatotoksilisuse tõttu nimesuliidi sisaldavate ravimite riiklikud müügiload.

Pärast tutvumist kõigi tol ajal olemas olnud andmetega otsustas inimravimite komitee, et nimesuliidraviga kaasnevate maksareaktsioonide esinemissagedus oli küll veidi suurem kui teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite korral, kuid raskete maksareaktsioonide esinemissagedus ei olnud samas suurenenud. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui olemasolevaid müügilubasid muudetakse ja viiakse sealhulgas sisse piirangud ravimi ohutuks kasutamiseks.

Sisseviidud muudatused olid maksimaalse annuse piiramine 100 mg kaks korda ööpäevas (200 mg annuse müügiload võeti tagasi), näidustuste piiramine kolme eelpool nimetatud näidustusega ning hoiatuste ja ettevaatusabinõude ning vastunäidustuste lisamine ravimi omaduste kokkuvõttesse. Nimetatud esildismenetlus lõppes 2004. aastal (Euroopa Komisjoni otsus võeti vastu 26. aprillil 2004), mille järel uuendati ravimi omaduste kokkuvõtet.

2007. aasta mais peatas Iirimaa kõigi süsteemselt manustatavate nimesuliidi sisaldavate ravimite müügiload pärast uute andmete saamist fulminantse maksapuudulikkuse juhtude kohta nimesuliidi kasutamisel ja algatas artikli 107 kohase menetluse.

Teatatud juhud näitasid, et mitte-A-, mitte-B- ja mitteparatsetamooliga seotud fulminantse hepatiidi juhtumid, mille puhul oli vajalik maksa siirdamine, olid Iirimaa nimesuliidi kasutamisel sagedamad kui mis tahes teise ravimi korral. Mõni nimetatud juhust oli seotud kaasuva haiguse või samaaegselt manustatava hepatotoksilise ravimiga, mistõttu ei olnud võimalik kindlaks teha selget põhjuslikku seost nimesuliidiga. Enamik maksahäireid (56%) esines kahe nädala vältel pärast ravi. Kokkuvõttes järeldati, et nimesuliidi kasutamisel ei saa välistada hepatotoksiliste reaktsioonide, sealhulgas ka raskete maksahäirete absoluutse riski vähest suurenemist.

Nimetatud hindamise kontekstis ei käsitletud põhjalikult nimesuliidi gastrointestinaalse toksilisuse profiili võrreldes teiste NSAID-ravimitega ega võimalikke tagajärgi üleminekul teiste, suurema gastrointestinaalse toksilisusega NSAID-ravimite kasutamisele. Arvestades ebaselgust nimesuliidist põhjustatud kahju ulatuse ja sellele kaasa aitavate tegurite osas, otsustati, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe on kõigi süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite omaduste kokkuvõttesse ning müügilubade tingimustesse tehtud muudatuste valguses endiselt positiivne.

Võttes arvesse, et nimesuliidi kohta olevate andmete ülevaatamine ja hindamine artikli 107 järgi käsitles üksnes nimesuliidi mõju maksale ning selle käigus ei käsitletud põhjalikult nimesuliidi gastrointestinaalse toksilisuse profiili, otsustati, et viiakse läbi täielik nimesuliidi kasulikkuse ja riski hindamine artikli 31 menetluse alusel, kus võrreldakse nimesuliidiga seotud riske teiste NSAID-ravimite gastrointestinaalsete riskidega.

Lisameetmed aitavad vähendada nimesuliidi kasutamise seotud riske sellel ajal, kui artikli 31 esildise alusel viiakse läbi kasulikkuse ja riski täiendav hindamine.

19. jaanuaril 2010 algataski Euroopa Komisjon direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise, paludes inimravimite komiteel avaldada arvamust selle kohta, kas süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite müügiload tuleb säilitada senisel kujul, muuta, peatada või tagasi võtta.

Inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidjate esitatud kliiniliste, mittekliiniliste ja epidemioloogiliste uuringute ning spontaansete kõrvaltoime teadete andmed.

Nimesuliidi sisaldavate süsteemselt manustatavate retseptiravimite müügiload on praegu 17-l Euroopa Liidu liikmesriigil ja neid turustatakse 15 liikmesriigis (Bulgaaria, Tšehhi Vabariik, Küpros, Prantsusmaa, Kreeka, Ungari, Itaalia, Läti, Leedu, Malta, Poola, Portugal, Rumeenia, Slovakkia ja Sloveenia). Ravimite kasutamine on viimastel aastatel artiklite 31 ja 107 varasemate esildismenetluste otsuste järel pidevalt vähenenud. Kõige enam kasutatakse ravimit Itaalias,

Poolas, Prantsusmaal ja Kreekas. Ülejäänud liikmesriikides on ravimite kasutamine viimastel aastatel olnud võrdlemisi stabiilne.

### **Efektiivsus**

Nimesuliidi efektiivsus erinevate põletikuliste ja valulike häiretega seotud valu ravis on eelkõige tõestatud lühiajalistes (kuni 4-nädalastes) ning väikese patsientide arvuga uuringutes. Ehkki mõne uuringu tulemused näitavad, et valuvaigistava toime algus võib nimesuliidi kasutamisel olla kiirem kui teiste NSAID-ravimite korral, on nende valuvaigistava toime alguse osas mõõdetud erinevuste kliiniline olulisus siiski kaheldav.

Olemasolevate andmete alusel võib järeldada, et nimesuliidi tõestatud efektiivsus lühiajalistes kliinilistes uuringutes vastab ravimi lühiajalise kasutamise näidustusele (st maksimaalselt kuni 15 päeva vältel) varasemate piirangute järgi hepatotoksilisuse riski vähendamiseks. Nimesuliidi selgeid ja kliiniliselt olulisi eeliseid teiste NSAID-ravimite ees ei ole tõestatud, mistõttu inimravimite komitee otsustas, et nimesuliidi efektiivsus on sarnane teiste NSAID-ravimite efektiivsusega

### **Ohutus**

Nimesuliidi kasutamine on võrreldes mittekasutamise või varasema kasutamisega seotud hepatotoksilisuse suurenenud riskiga. Olemasolevatele andmetele tuginedes võib väita, et nii maksasiirdamist nõudva raske maksakahjustuse kui ka haiglaravi nõudva maksakahjustuse korral on nimesuliidil diklofenaki ja naprokseeniga võrreldes halvim hepatotoksilisuse profiil. Hepatotoksilisuse profiil on võrreldes ibuprofeeniga halvim spontaansete kõrvaltoime teadete osas, võrreldav haiglaravi nõudva maksakahjustuse korral ja parem maksasiirdamist nõudva raske maksakahjustuse osas.

Maksasiirdamist nõudva ägeda maksakahjustuse absoluutne risk on 5,64 juhtu (2,43–11,11 juhtu) miljoni inimaasta kohta ja 5,90 juhtu miljardi arvestusliku ööpäevase annuse kohta.

Hepatotoksilisuse tõttu haiglaravi absoluutne risk on 30–35 juhtu 100 000 inimaasta kohta ja maksatalitluse näitajate normist kõrvalekalde absoluutne risk on ligikaudu 1%.

Nimesuliidi hepatotoksilisust on varem hinnatud artikli 107 menetluse raames, mis algatati uue teabe saamisel ravimi kasutamisel tekkinud fulminantse maksapuudulikkuse juhtude kohta Iirimaa. Seetõttu peatati ravimi müügiluba selles liikmesriigis. Sel ajal oli raskete maksareaktsioonide suurenenud risk spontaansete kõrvaltoime teadete ning kliiniliste ja epidemioloogiliste uuringute andmetel teiste NSAID-ravimitega võrreldes väike, kui välja arvata Iirimaa ohusignaal. Pärast nimetatud hindamismenetlust avaldati SALT-uuringu andmed. SALT-uuring oli antud aspektist olulise tähendusega ja pidi põhjalikumalt teavet andma. Nagu hindamisaruandes korduvalt mainitud, oli SALT uuringul mitmeid puudusi, nagu tuvastatud juhtude väike arv, asjaolu, et kõik rasked juhtumid tulenevad ägedast maksapuudulikkusest, ning väga laiad usalduspiirid, mis vähendavad tulemuste usaldusväärsust. Sellele vaatamata kinnitavad SALT-uuringu tulemused Iirimaa ohusignaali, mida ei ole täheldatud üheski teises antud uuringus osalenud riigis. See signaal võib olla seotud keskkonna- või geneetiliste teguritega ja vajab veel selgitust.

Olemasolevad andmed, sealhulgas ka hiljutine epidemioloogiline uuring (FVG GI uuring) kinnitavad, et kõik NSAID-ravimid võivad põhjustada mao ja kaksteistsõrmiksoole limaskestast kahjustusi ning suurendada seedetrakti ülaosa tüsistuste tekke riski. Gastrointestinaalsete tüsistuste tekke risk nimesuliidi kasutamisel on väiksem kui ketorolaki, püroksikaami, indometatsiini ja asopropasooni korral, kuid ei erine alati teiste NSAID-ravimite, nagu tselekoksiib, ibuprofeen, naprokseen, ketoprofeen, diklofenak, sulindak ja meloksikaamiga võrreldes. Siinjuures on siiski tähtis rõhutada, et otsesed võrdlevad uuringud selles osas puuduvad ja usaldusvahemikud kattuvad suures osas.

Üldiselt on nimesuliidi gastrointestinaalne toksilisus võrreldav teiste NSAID-ravimitega. Kui kombineerida nii maksakahjustus kui ka gastrointestinaalne toksilisus, siis paikneb nimesuliid NSAID-ravimite pingerea keskosas. Samas on tõestatud, et nimesuliidi ohutusprofiil on hepatotoksilisuse ja gastrointestinaalse toksilisuse korral halvem kui mõnel alternatiivsel NSAID-ravimil, nagu diklofenak ja naprokseen.

Käesoleva hindamise ajal esitatud andmetest ei ole ilmnenud uusi ohutusprobleeme südame-veresoonkonna, neerude, naha, immunoloogilise ega närvisüsteemi ohutuse osas. Nimesuliidi kardiovaskulaarne ohutusprofiil ei tundu parem kui teistel NSAID-ravimitel. Esitatud andmed näitavad, et nimesuliidi mõju neerudele on võrreldav teiste NSAID-ravimite ohutusega ning naha, immunoloogilise ja närvisüsteemi ohutuse aspektist võrreldav või isegi mõnevõrra parem kui teistel NSAID-ravimitel.

### **Kasulikkuse ja riski suhe**

Nimesuliidi efektiivsus on tõendatud lühiajalistes kliinilistes uuringutes. See vastab ravimi lühiajalise kasutamise näidustusele (st kõige enam kuni 15 päeva vältel) varasemate piirangute järgi hepatotoksilisuse riski vähendamiseks. Kasutamiseks lühiajalise valu ravi näidustusel võib nimesuliidi pidada vähemalt sama efektiivseks kui teisi NSAID-ravimeid.

Nimesuliidi kasutamine on seotud hepatotoksilisuse riski suurenemisega, aga selle riski suurus ei ole teada. 23% teavitatud maksareaktsioonide juhtudest tekkis patsientidel, keda raviti kroonilisema iseloomuga haiguste näidustusel. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et nimesuliidi tohib edaspidi kasutada üksnes ägedate seisundite raviks, see tähendab ägeda valu ja primaarse düsmenorröa korral. Kroonilise kasutamise seotud ohtude aspektist osteoartrroosi raviks ja nimesuliidiga seotud riskide vähendamise eesmärgil otsustas inimravimite komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe antud näidustusel ei ole enam positiivne.

## **Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused**

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite küsimuses;
- inimravimite komitee tutvus kõigi olemasolevate andmetega, mis esitati süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta;
- inimravimite komitee leidis, et süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite kliiniline efektiivsus lühiajalise ravi näidustustel on tõendatud. Selgeid ja kliiniliselt olulisi eeliseid nimesuliidil teiste NSAID-ravimite ees ei ole tõendatud, mistõttu inimravimite komitee otsustas, et nimesuliidi efektiivsus on samalaadne nagu teistel NSAID-ravimitel;
- inimravimite komitee järeldas, et nimesuliidi gastrointestinaalne toksilisus on samalaadne nagu teistel NSAID-ravimitel, samas on nimesuliid seotud hepatotoksilisuse suurenenud riskiga. Nimesuliidi kombineeritud ohutusprofiil maksa- ja gastrointestinaalse toksilisuse aspektist on halvem kui mõnel alternatiivsel NSAID-ravimil, nagu diklofenak ja naprokseen. Peale selle ei ole praeguste andmete põhjal selge nimesuliidi hepatotoksilisuse täpne ulatus ja mured on eelkõige seotud ravimi pikaajalise kasutusega;
- Pikim ravi kestus on piiratud 15 päevaga, et vähendada hepatotoksilisuse riski. Soovides nimesuliidi kasutamise seotud riski veelgi vähendada, otsustas inimravimite komitee, et nimesuliidi tohib edaspidi kasutada üksnes ägedate seisundite raviks, see tähendab ägeda valu ja primaarse düsmenorröa korral;
- ülaltoodud teabe valguses leidis inimravimite komitee, et valuliku osteoartrroosi sümptomaatilise ravi korral on nimesuliidi kroonilise kasutamise risk, ja otsustas, et süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe antud näidustusel ei ole enam positiivne.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee muuta süsteemseks kasutamiseks mõeldud nimesuliidi sisaldavate ravimite (vt I lisa) müügilubasid, võttes arvesse IV lisa sätetatud tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused on esitatud III lisa.