

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido (žr. I priedą), mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Nimesulidas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NSVNU) ir selektyvus ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius, kurio rinkodaros Europoje teisė pirmą kartą suteikta 1985 m. Jis skiriamas pacientams pagal ūmaus skausmo antraeilio gydymo, skausmingo osteoartrito ir pirminės dismenorėjos simptomatinio gydymo indikacijas. Rekomenduojama vaisto dozė – 100 mg du kartus per parą, o ilgiausia gydymo trukmė – 15 dienų, tačiau vaistą rekomenduojama vartoti kuo trumpiau siekiant sumažinti šalutinio poveikio tikimybę.

2002 m. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitete (CHMP) buvo pradėta 31 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra dėl nimesulido po to, kai sunerimus dėl jo toksinio poveikio kepenims, Suomijoje, o vėliau ir Ispanijoje, nacionalinių institucijų sprendimu buvo sustabdytas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, rinkodaros teisių galiojimas.

Apsvarsčius visus tuo metu turėtus duomenis, buvo prieita prie išvados, kad palyginti su kitais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, su gydymu nimesulidu susijusių kepenų reakcijų dažnis buvo šiek tiek didesnis, tačiau sunkių kepenų reakcijų dažnis vartojant nimesulidą nebuvo didesnis. Padaryta išvada, kad iš dalies pakeitus rinkodaros teises ir, be kita ko, nustačius apribojimus dėl saugaus preparatų vartojimo, šio preparato naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas.

Todėl buvo nustatyti šie vaistinių preparatų vartojimo apribojimai: didžiausia dozė sumažinta iki 100 mg du kartus per parą (panaikintos su 200 mg doze susijusios rinkodaros teisės), paliktos tik trys pirmiau minėtos terapinės indikacijos, o informaciniai dokumentai papildyti įspėjimais, atsargumo priemonėmis ir kontraindikacijomis. Ši kreipimosi procedūra užbaigta 2004 m. (Europos Komisijos sprendimas paskelbtas 2004 m. balandžio 26 d.), o ją užbaigus atnaujinti preparato informaciniai dokumentai.

2007 m. gegužės mėn., gavus naujos informacijos apie su nimesulido vartojimu susijusius žaibiško kepenų nepakankamo atvejus, Airija sustabdė visų sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, rinkodaros teisių galiojimą, ir buvo pradėta 107 straipsnyje numatyta procedūra.

Peržiūrėjus žaibiško kepenų nepakankamumo atvejus, apie kuriuos buvo pranešta Airijoje, nustatyta, kad su hepatitu A ir B ir paracetamoliu nesusijęs žaibiškas kepenų nepakankamumas, dėl kurio pacientams prireikė kepenų transplantacijos, su nimesulidu susijęs labiau nei su bet kuriuo kitu vaistiniu preparatu. Prieita prie išvados, kad kai kuriais iš tų atvejų įtakos žaibiškam kepenų nepakankamumui galėjo turėti gretutinės ligos / toksinį poveikį kepenims turintys vaistai, todėl nepavyko padaryti išvados, kad nimesulidas ir žaibiškas kepenų nepakankamumas yra susiję akivaizdžiu priežastiniu ryšiu. Atkreiptas dėmesys į tai, kad dauguma (56 %) kepenų veiklos sutrikimų pasireiškė po dviejų gydymo savaičių. Apskritai ir apsvačius pateiktus duomenis, buvo padaryta išvada, kad nedidelio absoliučios su nimesulidu susijusių hepatotoksinių reakcijų, įskaitant sunkias kepenų reakcijas, rizikos padidėjimo galimybės negalima atmesti.

Atliekant šią peržiūrą apsvaustyta turima negausi informacija apie nimesulido toksinio poveikio virškinimo traktui charakteristikas, palyginti su kitais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, ir galimos perėjimo prie gydymo kitais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, kuriuos vartojant kyla didesnė toksinio poveikio virškinimo traktui, pasekmės. Atsižvelgiant į neaiškumus, susijusius su galimos nimesulido sukeltos žalos dydžiu ir ją lemiančiais veiksniais, nuspręsta, kad iš dalies pakeitus visų sisteminio poveikio preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, informacinius dokumentus ir įvykdžius jų rinkodaros teisėms taikomas sąlygas, šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas.

Be to, atsižvelgiant į tai, kad atliekant turimų duomenų apie nimesulidą peržiūrą ir vertinimą pagal 107 straipsnį, daugiausia dėmesio skirta nimesulido poveikiui kepenų veiklai ir kad buvo aptarta tik labai nedaug informacijos apie nimesulido toksinio poveikio virškinimo traktui charakteristikas, nutarta, kad įgyvendinant 31 straipsnyje numatytą procedūrą reikėtų atlikti išsamų naudos ir rizikos santykio vertinimą, lyginant nimesulido ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo keliamą riziką.

Papildomos priemonės padėtų iki minimumo sumažinti su nimesulido vartojimu susijusią riziką, kol nebus atliktas išsamus naudos ir rizikos santykio vertinimas pagal 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą.

2010 m. sausio 19 d. Europos Komisija pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį, prašydama CHMP pateikti savo nuomonę dėl būtinybės išsaugoti, pakeisti ar panaikinti

sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, rinkodaros teisės arba sustabdyti jų galiojimą.

CHMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojų pateiktus klinikinių, ikiklinikinių ir epidemiologinių tyrimų bei spontaninių pranešimų duomenis.

Sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, rinkodaros teisės šiuo metu suteiktos 17 valstybių narių (parduodami tik pateikus receptą), o jais prekiaujama 15 valstybių narių (Bulgarijoje, Čekijoje, Kipre, Prancūzijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Maltoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje ir Slovėnijoje). Paskelbus ankstesnių pagal 31 ir 107 straipsnius atliktų peržiūrų rezultatus, nimesulido vartojimas tarp pacientų pastaraisiais metais mažėja. Daugiausia jo vartojama Italijoje, Lenkijoje, Prancūzijoje ir Graikijoje. Kitose valstybėse narėse šio vaisto laikui bėgant vartojama panašiai tiek pat.

Veiksmingumas

Nimesulido veiksmingumas malšinant su keliais uždegiminiais ir skausmingais sutrikimais susijusį skausmą įrodytas daugiausia trumpalaikiais tyrimais (iki keturių savaičių trukmės), kuriuose dalyvavo nedaug pacientų. Nors atsižvelgiant į kai kuriuos klinikinių tyrimų rezultatus galima teigti, kad palyginti su kitais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, vartojant nimesulidą nuskausminamasis poveikis pasireiškia greičiau, nustatytų laiko iki nuskausminamojo poveikio pradžios skirtumų klinikinė svarba abejotina.

Remiantis turimais duomenimis daroma išvada, kad trumpalaikiais klinikiniais tyrimais įrodytas nimesulido veiksmingumas neprieštarauja tik trumpalaikio vartojimo (t. y. ne daugiau kaip 15 dienų trukmės gydymo) indikacijai, kuri buvo nustatyta anksčiau siekiant iki minimumo sumažinti toksinio poveikio kepenims riziką. Neįrodyta jokių akivaizdžių ir kliniškai reikšmingų nimesulido pranašumų prieš kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, todėl komitetas nusprendė, kad nimesulido veiksmingumas panašus į kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.

Saugumas

Nimesulidas siejamas su padidėjusia toksinio poveikio kepenims rizika (didesne nei nevartojant nimesulido ar jei jo vartota praeityje). Peržiūrėjus visus turimus duomenis, bendrai daroma išvada, kad nimesulido saugumo charakteristikos toksinio poveikio kepenims požiūriu – ir pagal sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientams prireikė kepenų transplantacijos, atvejus ir pagal būtinybę hospitalizuoti pacientus dėl kepenų pažeidimo – yra prasčiausias, palyginti su diklofenaku ir naproksenu. Nimesulido toksinio poveikio kepenims charakteristikos palyginti su ibuprofenu: vertinant spontaninius pranešimus yra prastesnės, vertinant hospitalizavimo dėl kepenų pažeidimo atvejus – panašios, o vertinant sunkaus kepenų pažeidimo, dėl kurio pacientams prireikė kepenų transplantacijos atvejus – šiek tiek palankesnės.

Absoliuti ūmaus kepenų nepakankamumo, dėl kurio prireikė kepenų transplantacijos, rizika yra 5,64 (2,43–11,11) milijonui asmens metų ir 5,90 – milijardui apibrėžtų paros dozių. Absoliuti paguldymo į ligoninę dėl toksinio poveikio kepenims rizika – maždaug 30–35 100 000 asmens metų, o absoliuti kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimo nuo normos rizika – maždaug 1 %. Anksčiau nimesulido toksinis poveikis kepenims vertintas įgyvendinant 107 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta pasirodžius naujai informacijai apie žaibiško kepenų nepakankamumo atvejus, susijusius su nimesulido vartojimu Airijoje, kurioje dėl to buvo sustabdytas nimesulido rinkodaros teisių galiojimas. Tuo metu atrodė, kad su nimesulido vartojimu susijusi sunkių nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika, nustatyta peržiūrėjus spontaninius pranešimus, klinikinius ir epidemiologinius tyrimus, yra tik šiek tiek didesnė, negu vartojant kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, išskyrus tuo atveju, apie kurį pranešė Airija. Vėliau buvo gauti tyrimo SALT rezultatai. Tyrimas SALT buvo duomenų šaltinis, turėjęs suteikti daugiau informacijos šiuo klausimu. Kaip buvo aptarta ir vertinimo protokole, tyrimas SALT turėjo keletą trūkumų: buvo nustatyta nedaug toksinio poveikio kepenims atvejų, visi sunkūs atvejai buvo susiję su ūminiu kepenų nepakankamumu, o pasikliautinumo intervalai buvo labai platūs, todėl tyrimo rezultatai nebuvo patikimi. Nepaisant to, tyrimu SALT buvo patvirtintas Airijoje pastebėtas pavojaus signalas, kurio nenustatyta jokioje kitoje tyrime dalyvavusioje šalyje. Šį signalą galėjo lemti susiję aplinkos ir genetiniai veiksniai, ir tai dar reikės išsiaiškinti.

Turimi duomenys, įskaitant naujo epidemiologinio tyrimo (tyrimo FVG GI) rezultatus, patvirtina, kad visi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali sukelti skrandžio ir dvylikapirštės žarnos gleivinės pažeidimus ir padidinti viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijų riziką. Vartojant nimesulidą virškinimo trakto komplikacijų rizika yra mažesnė, nei vartojant ketorolą, piroksikamą, indometaciną ir azopropazoną, tačiau neįrodyta, kad ji nuosekliai skirtųsi nuo kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kaip antai celekoksibo, ibuprofeno, naprokseno, ketoprofeno, diklofenako,

sulindako ir meloksikamo keliamos rizikos. Nepaisant to, būtina atkreipti dėmesį į tai, kad tiesioginio jų palyginimo duomenų nėra, o pasikliautinumo intervalai gerokai persidengia.

Apskritai, laikomasi nuomonės, kad nimesulido ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo toksinis poveikis virškinimo traktui panašus. Kartu vertinant ir nimesulido sukeltą kepenų pažeidimą, ir jo toksinį poveikį virškinimo traktui, nimesulidas patenka per vidurį tarp kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo. Iš tyrimų matyti, kad nimesulido saugumo charakteristikos pagal jo toksinį poveikį kepenims ir virškinimo traktui yra prastesnės nei pakaitinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kaip antai diklofenako ir naprokseno.

Peržiūrėjus šios peržiūros metu pateiktus duomenis nenustatyta jokių naujų rūpestį dėl saugumo keliančių klausimų, susijusių su širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais ar vaisto poveikiu inkstams, odai, imunitetui ar nervų sistemai. Kalbant apie širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus, panašu, kad nimesulido keliamos rizikos charakteristikos ne geresnės nei kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo. Iš duomenų matyti, kad nimesulido saugumas, vertinant jo poveikį inkstams, panašus į kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, o saugumo charakteristikos pagal poveikį odai, imunitetui ir nervų sistemai taip pat panašios į kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo arba šiek tiek palankesnės.

Naudos ir rizikos santykis

Nimesulido veiksmingumas įrodytas trumpalaikiais tyrimais, o tai neprieštarauja trumpalaikio vartojimo (t. y. ne daugiau kaip 15 parų trukmės gydymo) indikacijai, kuri buvo nustatyta anksčiau siekiant iki minimumo sumažinti toksinio poveikio kepenims riziką. Apskritai, pagal trumpalaikio vartojimo skausmui malšinti indikacijas vartojamas nimesulidas yra ne mažiau kaip tiek pat veiksmingas kaip kiti nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Su nimesulidu siejama padidėjusi toksinio poveikio kepenims rizika, dėl kurios dydžio tebekyla klausimų. Atkreipiamas dėmesys į tai, kad 23 % atvejų, kai buvo pranešta apie nimesulido poveikį kepenims, pacientai buvo gydomi pagal daugiau kaip vieną ilgalaikio gydymo indikaciją. Todėl komitetas nusprendė, kad nimesulido vartojimą reikėtų apriboti ir skirti tik esant ūminei sveikatos būklei / ligai, t. y. gydant ūmų skausmą ir pirminę dismenorėją. Atsižvelgdamas į ilgalaikio vartojimo gydant osteoartritą keliamą riziką ir siekdamas dar labiau sumažinti su nimesulidu susijusią riziką, CHMP padarė išvadą, kad pagal šią indikaciją vartojamo nimesulido naudos ir rizikos santykis nebėra palankus.

Preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido;
- komitetas apsvarstė visus turimus duomenis apie sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, saugumą ir veiksmingumą, kuriuos pateikė rinkodaros teisės turėtojai;
- komitetas nusprendė, kad pagal trumpalaikio gydymo indikacijas vartojamų sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, klinikinis veiksmingumas įrodytas. Neįrodyta jokių akivaizdžių ir kliniškai reikšmingų nimesulido pranašumų prieš kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, todėl komitetas nusprendė, kad nimesulido veiksmingumas panašus į kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo;
- komitetas nusprendė, kad bendras nimesulido toksinis poveikis virškinimo traktui panašus į kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, tačiau nimesulidas siejamas su didesne toksinio poveikio kepenims rizika. Iš tyrimų matyti, kad nimesulido saugumo charakteristikos, bendrai vertinant jo toksinį poveikį kepenims ir virškinimo traktui, yra prastesnės nei kai kurių kitų pakaitinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kaip antai diklofenako ir naprokseno. Be to, dėl šiuo metu turimų duomenų trūkumų kyla klausimų dėl nimesulido toksinio poveikio kepenims ir tebėra rūpestį keliančių klausimų, ypač dėl ilgalaikio nimesulido vartojimo;
- laikydamasis nuomonės, kad nurodžius, jog ilgiausia galima gydymo trukmė yra 15 dienų, toksinio poveikio kepenims rizika turėtų sumažėti iki minimumo ir siekdamas dar labiau sumažinti su nimesulidu susijusią riziką, komitetas nusprendė, nimesulido vartojimą reikėtų

apriboti ir skirti tik esant ūminei sveikatos būklei / ligai, t. y. gydant ūmų skausmą ir pirminę dismenorėją;

- atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, komitetas nusprendė, kad nimesulidą vartojant pagal simptominio skausmingo osteoartrito gydymo indikaciją kyla ilgalaikio vartojimo rizika, todėl daro išvadą, kad pagal šią indikaciją vartojamų sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, naudos ir rizikos santykis nebėra palankus;

todėl CHMP rekomendavo keisti I priede nurodytų sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido ir kurių preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimai pateikiami III priede, rinkodaros teisių sąlygas, įvykdžius IV priede nustatytas sąlygas.