

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā un
lietošanas instrukcijā *EMA* skatījumā**

Zinātniskie secinājumi

Sistēmiski lietojamu nimesulīdu saturošu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Nimesulīds ir nesteroids pretiekaisuma līdzeklis (NPL) ar pārsvarā COX-2 inhibīciju, kas reģistrēts Eiropā kopš 1985. gada. Tas ir indicēts kā otrās rindas līdzeklis akūtu sāpju, sāpes izraisoša osteoartrīta un primāras dismenorejas simptomātiskai ārstēšanai. Ieteicamā deva ir 100 mg divreiz dienā, un maksimālais ārstēšanas ilgums ir 15 dienu; ieteicams veikt pēc iespējas īsāku ārstēšanas kursu, lai mazinātu blakusparādību rašanos.

2002. gadā pēc tam, kad Somijā un vēlāk Spānijā nacionālā līmenī tika apturētas reģistrācijas apliecības nimesulīdu saturošām zālēm bažu dēļ par hepatotoksicitāti, CHMP nimesulīdam veica pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu.

Ņemot vērā visus tolaik pieejamos datus, secināja, ka ar nimesulīda terapiju saistītu aknu reakciju sastopamība, salīdzinot ar citiem NPL, bija nedaudz lielāka, bet smagu aknu reakciju sastopamība nebija palielināta. Secināja, ka, pateicoties grozījumiem reģistrācijas apliecībās, kas ietver arī ierobežojumu ieviešanu drošai preparātu lietošanai, riska-ieguvuma attiecība paliek pozitīva.

Ieviesa maksimālās devas ierobežojumu līdz 100 mg divreiz dienā (atsaucot reģistrācijas apliecības 200 mg zāļu formai), terapeitisko indikāciju ierobežojumus līdz trim iepriekš minētajām, kā arī brīdinājumus, piesardzības pasākumus un kontraindikācijas. Šo pārvērtēšanas procedūru pabeidza 2004. gadā (Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2004. gada 26. aprīlī), un pēc tam atjaunināja preparāta aprakstu.

2007. gada maijā pēc tam, kad tika saņemta jauna informācija par zibensveida aknu mazspējas gadījumiem saistībā ar nimesulīda lietošanu, Īrija apturēja reģistrācijas apliecības visām sistēmiski lietojamām nimesulīdu saturošām zālēm, un tika sākta procedūra saskaņā ar 107. pantu.

Ņiņotie gadījumi liecināja, ka Īrijā, lietojot nimesulīdu, saistība ar ne-A ne-B ne-paracetamola izraisītu zibensveida aknu mazspēju, kuras dēļ nepieciešama aknu transplantācija, ir lielāka, nekā lietojot citas zāles. Uzskatīja, ka dažus no šiem gadījumiem ietekmē vienlaikus slimība/hepatotoksisku zāļu lietošana un ka nav iespējams izdarīt pārliecinošu secinājumu par cēlonisku saistību ar nimesulīdu. Ņēma vērā, ka lielākajā daļā gadījumu aknu darbības traucējumi (56 %) radās pēc divas nedēļas ilgas ārstēšanas. Kopumā un, ņemot vērā iesniegtos datus, secināja, ka nevar izslēgt nelielu hepatotoksisku reakciju, tostarp smagu aknu reakciju absolūtā riska palielināšanos saistībā ar nimesulīda lietošanu.

Šī pārskata kontekstā ņēma vērā ierobežoto informāciju par nimesulīda gastrointestinālās toksicitātes īpašībām salīdzinājumā ar citiem NPL un iespējamās sekas, ko rada pāreja uz citu NPL ar lielāku gastrointestinālās toksicitātes risku lietošanu. Ņemot vērā neskaidrības par iespējamā nimesulīda izraisītā kaitējuma apmēru un faktoriem, uzskatīja, ka, pateicoties grozījumiem preparāta aprakstā un reģistrācijas apliecību nosacījumiem riska-ieguvuma attiecība visiem sistēmiski lietojamiem nimesulīdu saturošiem preparātiem ir pozitīva.

Tā kā, pārskatot un vērtējot par nimesulīdu pieejamos datus saskaņā ar 107. pantu, uzmanība tika pievērsta nimesulīda aknu drošībai, un tika ņemta vērā tikai ierobežota informācija par nimesulīda gastrointestinālās toksicitātes īpašībām, vienojās, ka saskaņā ar 31. pantu veiktās procedūras ietvaros jāveic pilnīgs riska-ieguvuma novērtējums, kurā nimesulīda risks *vis-à-vis* jāsamēro ar citu NPL gastrointestinālo risku.

Papildu pasākumi palīdzētu mazināt risku, kas saistīts ar nimesulīda lietošanu, gaidot pilnīgu riska-ieguvuma novērtējumu saskaņā ar 31. pantu veiktajā pārvērtēšanas procedūrā.

2010. gada 19. janvārī Eiropas Komisija ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kurā lūdza CHMP sniegt atzinumu par to, vai sistēmiski lietojamu nimesulīdu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

CHMP pārskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos klīnisko un neklīnisko pētījumu, epidemioloģisko pētījumu un spontāno ziņojumu datus.

Sistēmiski lietojamās nimesulīdu saturošās zāles pašlaik ir reģistrētas 17 dalībvalstīs kā recepšu zāles un tiek tirgotas 15 dalībvalstīs (Bulgārijā, Čehijas Republikā, Kiprā, Francijā, Grieķijā, Ungārijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Maltā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā un Slovēnijā). Atbilstoši iepriekš saskaņā ar 31. un 107. pantu veiktajiem pārskatiem pēdējo gadu laikā iedarbība uz pacientiem mazinās. Kopumā vislielākā iedarbība vērojama Itālijā, Polijā, Francijā un Grieķijā. Pārējās dalībvalstīs iedarbība laika gaitā ir salīdzinoši stabila.

Efektivitāte

Nimesulīda efektivitāte sāpju ārstēšanā saistībā ar smagiem iekaisīgiem un sāpes izraisošiem traucējumiem ir pierādīta lielākajā daļā īslaika pētījumu (līdz četrām nedēļām ilgus pētījumos), kuros piedalījies ierobežots skaits pacientu. Lai gan ir dažu klīnisko pētījumu rezultāti, kas var liecināt par strauju pretsāpju darbības sākšanos saistībā ar nimesulīda lietošanu salīdzinājumā ar citiem NPL, noteikto pretsāpju darbības sākuma atšķirību klīniskā nozīme ir apšaubāma.

Ņemot vērā pieejamos datus, secināts, ka nimesulīda īslaika klīniskos pētījumos pierādītā efektivitāte atbilst tikai īslaicīgas lietošanas indikācijai (t. i., maksimāli 15 dienu ilgai terapijai), kā iepriekš ierobežots, lai mazinātu hepatotoksicitātes risku. Netika pierādīts nepārprotams un klīniski nozīmīgs pārkāpums pār citiem NPL, tādēļ Komiteja uzskatīja, ka nimesulīda efektivitāte ir līdzīga citiem pieejamiem NPL.

Drošība

Nimesulīds ir saistīts ar palielinātu hepatotoksicitātes risku, salīdzinot ar tā nelietošanu vai lietošanu iepriekš. Pēc visu pieejamo datu pārskatīšanas kopumā secināts, ka nimesulīdam ir sliktākas drošības īpašības attiecībā uz hepatotoksicitāti nekā diklofenakam un naproksēnam, gan attiecībā uz smagu aknu bojājumu, kura dēļ jāveic transplantācija, gan attiecībā uz hospitalizāciju aknu bojājuma dēļ. Hepatotoksiskās īpašības salīdzinājumā ar ibuprofēnu variē no sliktākām spontānos ziņojumos līdz līdzīgām attiecībā uz hospitalizācijas gadījumiem aknu bojājuma dēļ vai nedaudz labākām attiecībā uz smagu aknu bojājumu, kura dēļ nepieciešama transplantācija.

Akūtas aknu mazspējas, kuras gadījumā nepieciešama transplantācija, absolūtais risks ir 5,64 [2,43-11,11] uz miljonu persongadu un 5,90 uz miljardu DDD (definēto dienas devu). Absolūtais hospitalizācijas risks hepatotoksicitātes dēļ ir aptuveni 30–35 uz 100 000 persongadu un patoloģisku aknu darbības pārbaužu rezultātu absolūtais risks ir aptuveni 1 %.

Nimesulīda hepatotoksicitāti iepriekš vērtēja saskaņā ar 107. panta procedūru, ko ierosināja jauna informācija par zibensveida aknu mazspējas gadījumiem saistībā ar tā lietošanu Īrijā un līdz ar to arī nimesulīda reģistrācijas apliecību darbības apturēšanu šajā dalībvalstī. Tolaik palielinātā smagu aknu blakusparādību riska apjoms, lietojot nimesulīdu, salīdzinājumā ar citiem NPL, kas noteikts pēc spontāniem ziņojumiem, klīniskos un epidemioloģiskos pētījumos, šķita neliels, izņemot Īrijas izplatīto signālu. Vēlāk kļuva pieejami *SALT* pētījuma rezultāti. Šajā aspektā *SALT* pētījums bija galvenais datu avots turpmākam ieskatam. Kā izklāstīts novērtējuma ziņojumā, *SALT* pētījumam bija vairāki ierobežojumi, piemēram, neliels konstatēto gadījumu skaits, visi smagie gadījumi saistīti ar akūtu aknu mazspēju un ļoti plaši ticamības intervāli, kas padara rezultātus mazāk pārliecinošus. Tomēr *SALT* pētījums neapstiprināja Īrijā konstatēto signālu, ko nenovēroja nevienā citā valstī, kas piedalījās pētījumā. Šis signāls varētu būt saistīts ar vides, ģenētiskiem faktoriem un vēl arvien ir jānoskaidro.

Pieejamie dati, tostarp jauns epidemioloģiskais pētījums (*FVG GI* pētījums) apstiprina, ka visi NPL var izraisīt kuņģa-zarnu trakta gļotādas bojājumu un palielināt kuņģa-zarnu trakta augšdaļas komplikāciju risku. Nimesulīda izraisīto kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks ir mazāks nekā ketorolakam, piroksikāmam, indometacinam un azopropazonam, bet nav pierādīts, ka tas pastāvīgi atšķirtos no citiem NPL, piemēram, celekoksiba, ibuprofēna, naproksēna, ketoprofēna, diklofenaka, sulindaka un meloksikāma. Tomēr jāņem vērā, ka tieši salīdzinājumi nav pieejami un ticamības intervāli būtiski pārklājas.

Kopumā nimesulīda gastrointestinālā toksicitāte tiek vērtēta kā līdzīga citiem pieejamiem NPL. Apvienojot gan aknu bojājumu, gan *GI* toksicitāti, nimesulīds ierindojas citu NPL vidū. Ir pierādīts, ka nimesulīda drošības profils attiecībā uz hepatotoksicitāti un gastrointestinālo toksicitāti ir sliktākas nekā citiem NPL, piemēram, diklofenakam un naproksēnam.

Šā pārskata laikā iesniegtie dati nav izraisījuši jaunas bažas par drošību attiecībā uz kardiovaskulāriem traucējumiem, drošību nierēm, ādai, imūnsistēmai un nervu sistēmai. Šķiet, ka nimesulīda riska profils nav labāks kā citiem NPL attiecībā uz kardiovaskulāriem traucējumiem. Dati liecina, ka nimesulīda drošība nierēm ir līdzīga kā citiem NPL un arī līdzīga vai nedaudz labāka attiecībā uz drošību ādai, imūnsistēmai un nervu sistēmai.

Ieguvuma/riska attiecība

Nimesulīda efektivitāte ir pierādīta īslaicīgos klīniskos pētījumos, kas atbilst īslaicīgas lietošanas indikācijai (t. i., maksimāli 15 terapijas dienām), kas iepriekš noteikta, lai mazinātu hepatotoksicitātes risku. Kopumā, īslaicīgi lietojot sāpju novēršanai, nimesulīds ir vismaz tikpat efektīvs kā citi NPL.

Saistībā ar nimesulīdu ir palielināts hepatotoksicitātes risks, kura apjoms aizvien nav skaidrs. Norādīts, ka 23 % aknu darbības traucējumu gadījumu, par kuriem ziņots, lietojot nimesulīdu, bija pacientiem ar hroniskākām indikācijām. Tādēļ komiteja secināja, ka nimesulīdu drīkst lietot tikai akūtām indikācijām, t. i., akūtu sāpju un primāras dismenorejas ārstēšanai. Ņemot vērā hroniskas lietošanas risku osteoartrīta ārstēšanā un cenšoties turpmāk mazināt ar nimesulīda lietošanu saistīto risku, *CHMP* secināja, ka nimesulīda riska-ieguvuma attiecība šīs indikācijas gadījumā vairs nav pozitīva.

Pamatojums zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumu veikšanai

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru sistēmiski lietojamiem nimesulīdu saturošiem preparātiem;
 - Komiteja ņēma vērā visus pieejamos datus, kas iesniegti par sistēmiski lietojamo nimesulīdu saturošo preparātu drošību un efektivitāti;
 - Komiteja uzskatīja, ka sistēmiski lietojamo nimesulīdu saturošo preparātu klīniskā efektivitāte īslaicīgai terapijai ir pierādīta. Pārliciecināts un klīniski nozīmīgs pārkums pār citiem NPL nav pierādīts, tādēļ Komiteja uzskatīja, ka nimesulīda efektivitāte ir līdzīga, kā citiem pieejamiem NPL;
 - Komiteja uzskatīja, ka nimesulīda kopējā gastrointestinālā toksicitāte ir līdzīga kā citiem NPL, bet ka nimesulīda lietošana ir saistīta ar palielinātu hepatotoksicitātes risku. Pierādīts, ka kombinētās drošības īpašības attiecībā uz nimesulīda hepatotoksicitāti un gastrointestinālo toksicitāti ir sliktākas nekā dažiem citiem alternatīviem NPL, piemēram, diklofenakam un naproksēnam. Turklāt pašlaik pieejamo datu ierobežojumi rada neskaidrības par hepatotoksicitāti un saglabājas bažas, jo īpaši par ilgstošu nimesulīda lietošanu;
 - ņemot vērā maksimālo ārstēšanas ilgumu 15 dienu, lai mazinātu hepatotoksicitātes risku un vēl vairāk mazinātu ar nimesulīdu saistīto risku, komiteja uzskatīja, ka nimesulīdu drīkst lietot tikai akūtiem gadījumiem, t. i., akūtu sāpju un primāras dismenorejas ārstēšanai;
 - ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskatīja, ka ilgstoša nimesulīda lietošana "simptomātiskai sāpes izraisoša osteoartrīta ārstēšanai" rada risku un secināja, ka sistēmiski lietojamu nimesulīdu saturošu zāļu riska-ieguvuma līdzsvars šīs indikācijas gadījumā vairs nav labvēlīgs,
- tādēļ *CHMP* ieteica grozīt reģistrācijas apliecību nosacījumus sistēmiski lietojamām nimesulīdu saturošām zālēm, kas norādītas I pielikumā, saskaņā ar IV pielikumā izklāstītajiem nosacījumiem, un šīm zālēm zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā veicamie grozījumi ir norādīti III pielikumā.