

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu
lecniczego i ulotki dla pacjenta przedstawione przez EMA**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego (patrz Aneks I)

Nimesulid jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) preferencyjnie hamującym COX-2 zatwierdzonym w Europie od 1985 r. Preparat jest wskazany do stosowania jako lek drugiego rzutu w leczeniu ostrego bólu, objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów przebiegającej z bólem oraz pierwotnego zespołu bolesnego miesiączkowania. Zalecana dawka wynosi 100 mg dwa razy na dobę, a maksymalny czas trwania leczenia – 15 dni, z zaleceniem jak najkrótszego czasu trwania leczenia w celu maksymalnego ograniczenia występowania działań niepożądanych.

Nimesulid był przedmiotem procedury arbitrażowej w 2002 r. CHMP na mocy art. 31, w następstwie zawieszenia na szczeblach krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających nimesulid w Finlandii, a następnie w Hiszpanii, z powodu zastrzeżeń dotyczących hepatotoksyczności.

Po rozpatrzeniu wszystkich dostępnych w tamtym czasie danych uznano, że częstość występowania reakcji ze strony wątroby w związku ze stosowaniem nimesulidu była niewiele wyższa w porównaniu z innymi lekami z grupy NLPZ, ale nie stwierdzono częstszego występowania poważnych reakcji wątrobowych. Uznano, że stosunek korzyści do ryzyka jest nadal korzystny pod warunkiem wprowadzenia zmian w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, takich jak wprowadzenie ograniczeń w celu bezpiecznego stosowania danego produktu.

Wprowadzono ograniczenie maksymalnej dawki do 100 mg dwa razy na dobę (z wycofaniem pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla dawki 200 mg), ograniczenie wskazań do stosowania do trzech wymienionych powyżej oraz ostrzeżenia, środki ostrożności dotyczące stosowania i przeciwwskazania. Procedura arbitrażowa zakończyła się w 2004 r. (Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 26 kwietnia 2004 r.) i jej wyniku uaktualniono informację o produkcie.

W maju 2007 r., w następstwie pojawienia się nowych informacji dotyczących przypadków piorunującej niewydolności wątroby związanych ze stosowaniem nimesulidu, Irlandia zawiesiła pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego i wszczęto procedurę na mocy art. 107.

W zgłoszonych przypadkach wykazano związek z piorunującą niewydolnością wątroby niezwiązaną z zakażeniem wirusem nie-A, nie-B i ze stosowaniem paracetamolu, wymagającą przeszczepienia wątroby – w Irlandii związek ten występował częściej podczas stosowania nimesulidu niż jakiegokolwiek innego produktu leczniczego. Na niektóre z tych przypadków miały wpływ inne współistniejące schorzenia lub leczenie hepatotoksyczne, przez co nie można było ustalić wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem nimesulidu. Zwrócono uwagę, że większość zaburzeń wątrobowych (56%) występowała po dwóch tygodniach leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, po rozważeniu przedstawionych danych uznano, że nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka bezwzględnego występowania reakcji hepatotoksycznych, także poważnych reakcji wątrobowych w związku ze stosowaniem nimesulidu.

W kontekście tej oceny wzięto pod uwagę ograniczone informacje dotyczące profilu toksyczności żołądkowo-jelitowej nimesulidu w porównaniu z innymi lekami z grupy NLPZ oraz możliwych następstw zastąpienia go innymi lekami z grupy NLPZ o wyższym ryzyku toksyczności żołądkowo-jelitowej. Z uwagi na wątpliwości dotyczące wielkości szkodliwego wpływu nimesulidu i determinujących go czynników, stosunek korzyści do ryzyka został uznany za korzystny pod warunkiem dokonania zmian w informacji o produkcie i warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego.

Ponadto biorąc pod uwagę, że przegląd i ocena dostępnych danych dotyczących nimesulidu – na podstawie art. 107 – skupiła się na bezpieczeństwie wątrobowym nimesulidu oraz że rozważono tylko ograniczone informacje dotyczące toksycznego profilu żołądkowo-jelitowego nimesulidu uznano, iż należy przeprowadzić pełną ocenę stosunku korzyści do ryzyka w ramach procedury na mocy art. 31, podczas której należy oszacować ryzyko związane ze stosowaniem nimesulidu w kontekście ryzyka żołądkowo-jelitowego innych NLPZ.

W oczekiwaniu na pełną ocenę stosunku korzyści do ryzyka w ramach procedury arbitrażowej na mocy art. 31, dodatkowe środki miały składać się na ograniczenie ryzyka związanego ze stosowaniem nimesulidu.

W dniu 19 stycznia 2010 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, zwracając się do CHMP w kwestii zasadności utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego.

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pochodzących z badań klinicznych i nieklinicznych, badań epidemiologicznych i zgłoszeń spontanicznych.

Produkty lecznicze zawierające nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego są obecnie zatwierdzone w 17 państwach członkowskich wyłącznie na receptę i wprowadzone do obrotu w 15 państwach członkowskich (w Bułgarii, Czechach, na Cyprze, we Francji, w Grecji, na Litwie, Łotwie, Malcie, w Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, na Węgrzech i we Włoszech). W ostatnich latach, w następstwie wcześniej przeprowadzonych ocen na mocy art. 31 i art. 107, ekspozycja pacjentów na nimesulid zmniejsza się. Ogólnie rzecz biorąc, największa ekspozycja występuje we Włoszech, w Polsce, we Francji i w Grecji. W pozostałych państwach członkowskich ekspozycja wydaje się być względnie stabilna w czasie.

Skuteczność

Skuteczność nimesulidu w leczeniu bólu związanego z wieloma zapalnymi i przebiegającymi z bólem schorzeniami została potwierdzona w większości badań krótkoterminowych (trwających do czterech tygodni) z ograniczoną liczbą pacjentów. Choć wyniki niektórych badań klinicznych mogą sugerować szybki początek działania przeciwbólowego nimesulidu w porównaniu z innymi lekami z grupy NLPZ, znaczenie kliniczne mierzonych różnic w początku ustępowania bólu jest wątpliwe.

Na podstawie dostępnych danych uznano, że potwierdzona skuteczność nimesulidu w krótkoterminowych badaniach klinicznych odpowiada wskazaniu do stosowania w leczeniu krótkoterminowym (tzn. maksymalnie 15 dni leczenia), zgodnie z wcześniej wprowadzonym ograniczeniem w celu minimalizacji ryzyka wpływu hepatotoksycznego. Nie wykazano jednoznacznej ani klinicznie istotnej przewagi nad innymi lekami z grupy NLPZ, dlatego Komitet uznał, że skuteczność nimesulidu jest podobna do skuteczności innych dostępnych NLPZ.

Bezpieczeństwo

Stosowanie nimesulidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności w porównaniu z brakiem stosowania lub stosowaniem w przeszłości. Po ocenie wszystkich dostępnych danych ogólnie uznano, że nimesulid, w porównaniu z diklofenakiem i naproksenem, wydaje się mieć gorszy profil bezpieczeństwa pod względem hepatotoksyczności zarówno w odniesieniu do ciężkiego uszkodzenia wątroby wymagającego przeszczepu, jak i hospitalizacji z powodu uszkodzenia wątroby. Profil hepatotoksyczny w porównaniu z ibuprofenem jest zmienny – od gorszego, na podstawie zgłoszeń spontanicznych, do porównywalnego pod względem hospitalizacji z powodu uszkodzenia wątroby lub nieco lepszego pod względem uszkodzenia wątroby wymagającego przeszczepu.

Ryzyko bezwzględne ostrej niewydolności wątroby stanowiącej wskazanie do przeszczepienia wynosi 5,64 [2,43–11,11] na milion osobołat i 5,90 na miliard ustalonych dawek dobowych. Ryzyko bezwzględne hospitalizacji z powodu hepatotoksyczności wynosi w przybliżeniu 30–35 na 100 000 osobołat, a ryzyko bezwzględne wystąpienia nieprawidłowych testów czynnościowych wątroby wynosi w przybliżeniu 1%.

Hepatotoksyczność nimesulidu została oceniona wcześniej, w procedurze na mocy art. 107 wszczętej z powodu informacji dotyczących przypadków piorunującej niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem tego leku w Irlandii, czego następstwem było zawieszenie pozwolenia do dopuszczenia do obrotu dla nimesulidu w tym państwie członkowskim. W tamtym czasie rozmiar zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby w związku ze stosowaniem nimesulidu w porównaniu z innymi NLPZ obserwowany w zgłoszeniach spontanicznych, badaniach klinicznych i epidemiologicznych, z wyjątkiem sygnału z Irlandii, wydawał się znikomy. Następnie ogłoszono wyniki badania SALT. Pod tym względem badanie SALT stanowiło kluczową część danych, które miały dostarczyć dalszego wglądu w omawianą kwestię. Jak omówiono w sprawozdaniu oceniającym, badanie SALT miało wiele ograniczeń takich jak mała liczba wykrytych przypadków, wszystkie poważne przypadki w postaci ostrej niewydolności wątroby i bardzo szerokie przedziały ufności sprawiające, że wyniki nie były dobrze ugruntowane. Niezależnie od tego w badaniu SALT potwierdzono sygnał zaobserwowany w Irlandii, którego nie odnotowano w żadnym innym kraju biorącym udział w badaniu. Sygnał ten mógł być prawdopodobnie wynikiem współistniejących środowiskowych, genetycznych czynników i nadal wymaga wyjaśnienia.

Dostępne dane, w tym nowe badanie epidemiologiczne (badanie FVG GI), potwierdzają, że leki z grupy NLPZ mogą pobudzać uszkodzenie śluzówki żołądka i dwunastnicy oraz zwiększać ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych z powodu nimesulidu jest mniejsze niż w przypadku ketorolaku, piroksykanu, indometacyny i azapropazonu, ale nie udowodniono, czy tak samo różni się ono od ryzyka

związanego ze stosowaniem innych NLPZ takich jak celekoksyb, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, diklofenak, sulindak i meloksykam. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że brak jest porównań bezpośrednich, a przedziały ufności w znacznym stopniu nakładają się na siebie.

Ogólnie rzecz biorąc, uważa się, że toksyczność żołądkowo-jelitowa nimesulidu jest porównywalna z innymi dostępnymi lekami z grupy NLPZ. Przy łącznym uwzględnieniu uszkodzenia wątroby i toksyczności żołądkowo-jelitowej, nimesulid zajmuje środkowe miejsce w skali innych NLPZ. Wykazano, że profil bezpieczeństwa nimesulidu pod względem hepatotoksyczności i toksyczności żołądkowo-jelitowej jest gorszy od profilu bezpieczeństwa alternatywnych NLPZ takich jak diklofenak czy naproksen.

Z danych przedstawionych podczas tej oceny nie wynikły żadne inne nowe kwestie dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do zaburzeń sercowo-naczyniowych, bezpieczeństwa nerek, skóry, bezpieczeństwa układu odpornościowego i nerwowego. W odniesieniu do zaburzeń sercowo-naczyniowych nie wydaje się, by profil ryzyka nimesulidu był lepszy niż profil innych leków z grupy NLPZ. Dane wskazują, że nerkowy profil bezpieczeństwa nimesulidu jest porównywalny z innymi NLPZ, natomiast pod względem bezpieczeństwa skóry, układu odpornościowego i układu nerwowego, lek jest także porównywalny lub nawet nieco lepszy.

Stosunek korzyści do ryzyka

Skuteczność nimesulidu udowodniono w krótkoterminowych badaniach klinicznych i jest ona zgodna ze wskazaniem do stosowania krótkoterminowego (tzn. maksymalnie 15 dni leczenia) wprowadzonego wcześniej w celu ograniczenia ryzyka hepatotoksyczności. Ogólnie rzecz biorąc, nimesulid jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne leki z grupy NLPZ w krótkoterminowym stosowaniu przeciwbólowym.

Stosowanie nimesulidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności, którego wielkość wciąż budzi wątpliwości. Zauważono, że 23% przypadków uszkodzeń wątroby zgłoszonych w związku ze stosowaniem nimesulidu dotyczy pacjentów leczonych z powodu bardziej przewlekłych wskazań. Dlatego Komitet uznał, że należy ograniczyć stosowanie nimesulidu jedynie do leczenia chorób ostrych, tj. do leczenia ostrego bólu i pierwotnego zespołu bolesnego miesiączkowania. Z uwagi na ryzyko przewlekłego stosowania w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, i dążąc do dalszego ograniczenia ryzyka związanego ze stosowaniem nimesulidu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka nimesulidu w tym wskazaniu nie jest już korzystny.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego.
- Komitet rozważył wszystkie dostępne dane przedstawione na poparcie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktów leczniczych zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego.
- Komitet uznał, że wykazano dowody skuteczności klinicznej produktów zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego we wskazaniach w leczeniu krótkoterminowym. Nie wykazano jednoznacznej ani klinicznie istotnej przewagi nad innymi lekami z grupy NLPZ, dlatego Komitet uznał, że skuteczność nimesulidu jest podobna do skuteczności innych dostępnych NLPZ.
- Komitet uznał, że całkowita toksyczność żołądkowo-jelitowa nimesulidu jest porównywalna z wpływem innych leków z grupy NLPZ, ale że stosowanie nimesulidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wpływu hepatotoksycznego. Wykazano, że złożony profil bezpieczeństwa nimesulidu pod względem hepatotoksyczności i toksyczności żołądkowo-jelitowej jest gorszy niż niektórych innych alternatywnych leków z grupy NLPZ, takich jak diklofenak czy naproksen. Ponadto ograniczenia obecnie dostępnych danych są przyczyną wątpliwości dotyczących wpływu hepatotoksycznego i wciąż pozostają obawy związane zwłaszcza z długotrwałym stosowaniem nimesulidu.

- Biorąc pod uwagę maksymalny czas trwania leczenia, wynoszący 15 dni w celu minimalizacji ryzyka hepatotoksyczności, i mając na celu dalsze ograniczenie ryzyka związanego ze stosowaniem nimesulidu, Komitet uznał, że stosowanie nimesulidu należy ograniczyć jedynie do wskazań ostrych, takich jak leczenie ostrego bólu i pierwotnego zespołu bolesnego miesiączkowania.
- W związku z powyższym Komitet uznał, że w przypadku wskazania „leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów przebiegającej z bólem” istnieje ryzyko przewlekłego stosowania nimesulidu i że w związku z tym stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających nimesulid w tym wskazaniu nie jest już korzystny.

CHMP zalecił więc wprowadzenie zmian do warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających nimesulid do stosowania ogólnoustrojowego wymienionych w Aneksie I, będących przedmiotem warunków wyszczególnionych w Aneksie IV, dla których zmiany w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III.