

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne  
charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre  
používateľov predložené agentúrou EMA**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich nimesulid (pozri prílohu I)

Nimesulid je nesteroidný protizápalový liek (NSAID), ktorý prednostne inhibuje COX-2, a v Európe bol povolený v roku 1985. Liek je indikovaný ako liečba druhej línie v prípade akútnej bolesti, na symptomatickú liečbu bolestivej osteoartritídy a primárnej dysmenorey. Odporúčané dávkovanie je 100 mg dvakrát denne a maximálna dĺžka liečby je 15 dní, odporúča sa však čo najkratšia liečba na minimalizáciu výskytu vedľajších účinkov.

Nimesulid bol predmetom postúpenia veci podľa článku 31 výboru CHMP v roku 2002 po vnútroštátnom pozastavení povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce nimesulid vo Fínsku a následne v Španielsku v dôsledku výhrad týkajúcich sa hepatotoxicity.

Po zvážení všetkých údajov, ktoré boli v tom čase dostupné, sa dospelo k záveru, že výskyt hepatálnych reakcií spojených s liečbou nimesulidom bol trochu vyšší v porovnaní s inými liekmi NSAID, ale nepozoroval sa zvýšený výskyt závažných hepatálnych reakcií. Dospelo sa k záveru, že pomer prínosu a rizika je naďalej pozitívny za podmienky zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku vrátane uvedenia obmedzení pre bezpečné použitie liekov.

Uviedlo sa obmedzenie maximálnej dávky na 100 mg dvakrát denne (spolu so stiahnutím povolení na uvedenie na trh pre dávku 200 mg), obmedzenie terapeutických indikácií na tri uvedené indikácie a upozornenia a opatrenia týkajúce sa používania a kontraindikácií. Toto konanie o postúpení veci sa skončilo v roku 2004 (rozhodnutie Európskej komisie bolo vydané 26. apríla 2004) a následne sa aktualizovali informácie o lieku.

V máji 2007 Írsko pozastavilo povolenia na uvedenie na trh pre všetky systémové lieky obsahujúce nimesulid na základe nových informácií o prípadoch fulminantného zlyhania pečene spojených s použitím nimesulidu a začalo sa konanie podľa článku 107.

Hlásené prípady v Írsku, ktorých bolo pri použití nimesulidu viac ako pri použití akéhokoľvek iného lieku, preukázali vzťah k non-A non-B non-paracetamol fulminantnému zlyhaniu pečene vyžadujúcemu transplantáciu pečene. Niektoré tieto prípady sa považovali za nejasné v dôsledku súbežného ochorenia/hepatotoxickéj liečby a nemohol sa vyvodiť zrejmy záver o príčinnom vzťahu k nimesulidu. Poznamenalo sa, že väčšina porúch pečene (56 %) sa vyskytla po dvoch týždňoch liečby. Pokiaľ ide o celkové predložené údaje, dospelo sa k záveru, že sa nedá vylúčiť malé zvýšenie absolútneho rizika hepatotoxických reakcií vrátane závažných hepatálnych reakcií spojených s nimesulidom.

V kontexte tohto preskúmania sa vzali do úvahy obmedzené informácie o gastrointestinálnom profile toxicity nimesulidu v porovnaní s inými liekmi NSAID a možné dôsledky prechodu na iné lieky NSAID s vyšším rizikom gastrointestinálnej toxicity. Vzhľadom na nejasnosti týkajúce sa rozsahu a určujúcich činiteľov možnej škody spôsobenej nimesulidom sa pomer prínosu a rizika považoval za pozitívny za podmienky uvedenia zmien a doplnení v informácii o lieku a podmienok pre povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce nimesulid na systémové použitie.

Vzhľadom na to, že toto skúmanie a hodnotenie dostupných údajov o nimesulide podľa článku 107 sa zameriavalo na hepatálnu bezpečnosť nimesulidu, a vzhľadom na to, že pokiaľ ide o profil gastrointestinálnej toxicity nimesulidu, boli dostupné len obmedzené informácie, schválilo sa, že úplné vyhodnotenie prínosu a rizika by sa malo uskutočniť v rámci konania podľa článku 31, podľa ktorého by sa riziká nimesulidu mali porovnať s gastrointestinálnymi rizikami iných liekov NSAID.

K minimalizácii rizík spojených s použitím nimesulidu by mohli prispieť ďalšie opatrenia a očakáva sa úplné vyhodnotenie prínosu a rizika v rámci postúpenia veci podľa článku 31.

Dňa 19. januára 2010 Európska komisia začala postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyžadujúce, aby výbor CHMP vydal stanovisko k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce nimesulid na systémové použitie majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh z klinických a neklinických štúdií, z epidemiologických štúdií a spontánných hlásení.

Lieky obsahujúce nimesulid na systémové použitie sú v súčasnosti povolené v 17 členských štátoch a ich výdaj je viazaný na lekársky predpis a sú uvádzané na trh v 15 členských štátoch (Bulharsko, Česká republika, Cyprus, Francúzsko, Grécko, Maďarsko, Taliansko, Litva, Lotyšsko, Malta, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko a Slovinsko). Na základe výsledkov predchádzajúcich prieskumov podľa článku 31 a článku 107 sa v posledných rokoch znížila expozícia pacientov. Celkovo najvyššia expozícia sa pozoruje v Taliansku, Poľsku, Francúzsku a Grécku. Zdá sa, že v ostatných členských štátoch je expozícia v priebehu času pomerne stabilná.

## **Účinnosť**

Účinnosť nimesulidu pri liečbe bolesti spojenej so závažnými zápalovými a bolestivými poruchami sa preukázala vo väčšine krátkodobých štúdií (trvajúce do štyroch týždňov) s obmedzeným počtom pacientov. Hoci existuje niekoľko výsledkov klinických štúdií, ktoré môžu naznačovať rýchly nástup analgetického účinku spojeného s použitím nimesulidu v porovnaní s inými liekmi NSAID, klinický význam zistených rozdielov v nástupe zmiernenia bolesti je sporný.

Na základe dostupných údajov sa dospelo k záveru, že dokázaná účinnosť nimesulidu v krátkodobých klinických štúdiách sa zhoduje s indikáciou len na krátkodobé použitie (t. j. maximálne 15 dní liečby), ktoré sa v minulosti obmedzilo na minimalizáciu rizika hepatotoxicity. Nepreukázala sa jednoznačná a klinicky významná výhoda v porovnaní s inými liekmi NSAID, a výbor preto považoval účinnosť nimesulidu za podobnú ako v prípade iných dostupných liekov NSAID.

## **Bezpečnosť**

Nimesulid je spojený so zvýšeným rizikom hepatotoxicity v porovnaní s nepoužitím lieku alebo s použitím v minulosti. Pokiaľ ide o preskúmanie všetkých dostupných údajov, celkovo sa dospelo k záveru, že nimesulid má zrejme najhorší bezpečnostný profil pre hepatotoxicitu v porovnaní s diklofenakom a naproxénom, pre závažné poškodenie pečene vyžadujúce transplantáciu, a pre hospitalizáciu v dôsledku poškodenia pečene. Hepatotoxický profil v porovnaní s ibuprofénom môže byť horší podľa spontánnych hlásení, porovnateľný, pokiaľ ide o hospitalizácie pre poškodenie pečene, alebo trochu lepší, pokiaľ ide o závažné poškodenie pečene vyžadujúce transplantáciu.

Absolútne riziko akútneho zlyhania pečene indikované na transplantáciu je 5,64 [2,43 – 11,11] na milión osôb-rokov a 5,90 na miliardu DDD (definované denné dávky). Absolútne riziko prijatia pacienta do nemocnice pre hepatotoxicitu je približne 30 – 35 na 100 000 osôb-rokov a absolútne riziko abnormálnych testov na funkciu pečene je približne 1 %.

Hepatotoxicita nimesulidu sa v minulosti hodnotila v rámci konania podľa článku 107, ktoré sa začalo na základe nových informácií o prípadoch fulminantného zlyhania pečene spojeného s použitím lieku v Írsku a následného pozastavenia povolení na uvedenie na trh pre nimesulid v tomto členskom štáte. Zdá sa, že v tom čase bol rozsah zvýšeného rizika závažných hepatálnych nežiaducich reakcií pri použití nimesulidu v porovnaní s inými liekmi NSAID pozorovaného podľa spontánnych hlásení, klinických a epidemiologických štúdií nepatrný s výnimkou signálu, ktorý uviedlo Írsko. Boli tiež dostupné výsledky štúdie SALT. V tomto zmysle bola štúdia SALT kľúčová vzhľadom na údaje, o ktorých sa predpokladalo, že poskytnú ďalšie vysvetlenie. Ako sa uvádza v celej hodnotiacej správe, štúdia SALT mala niekoľko nedostatkov, napríklad malý počet zistených prípadov, všetky závažné prípady tvorilo akútne zlyhanie pečene a veľmi široké intervaly spoľahlivosti, v dôsledku čoho výsledky neboli presvedčivé. Štúdia SALT však potvrdila signál pozorovaný v Írsku, ktorý sa nepozoroval v žiadnej inej krajine zapojenej do štúdií. Tento signál mohol byť spôsobený environmentálnymi a genetickými faktormi a musí sa vysvetliť.

Dostupné údaje vrátane novej epidemiologickej štúdie (štúdia FVG GI) potvrdzujú, že všetky lieky NSAID môžu spôsobiť poškodenie sliznice žalúdka a dvanástnika a zvýšiť riziko komplikácií v hornej časti gastrointestinálneho traktu (UGIC). Riziko gastrointestinálnych komplikácií v dôsledku nimesulidu je nižšie ako pri použití ketorolaku, piroxikamu, indometacínu a azopropazónu, ale nepreukázal sa zhodný rozdiel v porovnaní s inými liekmi NSAID, ako je napríklad celecoxib, ibuprofén, naproxén, ketoprofén, diklofenak, sulindak a meloxicam. Je však potrebné poznamenať, že nie sú dostupné priame porovnania a intervaly spoľahlivosti sa značne prekrývajú.

Gastrointestinálna toxicita nimesulidu sa celkovo považuje za porovnateľnú s inými dostupnými liekmi NSAID. Keď sa spojí poškodenie pečene a gastrointestinálna toxicita, nimesulid je v strednom rozsahu iných liekov NSAID. Pokiaľ ide o hepatotoxicitu a gastrointestinálnu toxicitu nimesulidu, preukázalo sa, že bezpečnostný profil je horší ako v prípade iných liekov NSAID, napríklad diklofenaku a naproxénu.

Na základe údajov predložených počas tohto skúmania nevznikol žiadny nový problém týkajúci sa bezpečnosti, pokiaľ ide o kardiovaskulárne poruchy, renálnu bezpečnosť, bezpečnosť kože, imunitného a nervového systému. Zdá sa, že profil rizika nimesulidu nie je lepší ako v prípade iných liekov NSAID, pokiaľ ide o kardiovaskulárne poruchy. Z údajov vyplýva, že renálna bezpečnosť nimesulidu je porovnateľná s inými liekmi NSAID a je tiež porovnateľná alebo trochu priaznivejšia, pokiaľ ide o bezpečnosť kože, imunitného a nervového systému.

## **Pomer prínosu a rizika**

Účinnosť nimesulidu sa preukázala v krátkodobých klinických štúdiách, čo je v súlade s indikáciou pre krátkodobé použitie (t. j. maximálne 15 dní liečby), ktoré bolo v minulosti zavedené na minimalizáciu rizika hepatotoxicity. Nimesulid je pri indikáciách krátkodobého použitia pri bolesti celkovo aspoň taký účinný ako iné lieky NSAID.

Existuje zvýšené riziko hepatotoxicity spojenej s nimesulidom, ktorého rozsah stále vyvoláva nejasnosti. Zaznamenalo sa, že 23 % hepatálnych prípadov hlásených pri použití nimesulidu sa týkalo pacientov liečených na viac chronických indikácií. Výbor preto dospel k záveru, že použitie nimesulidu by sa malo obmedziť len na akútne stavy, t. j. na liečbu akútnej bolesti a primárnej dysmenorey. Vzhľadom na riziko dlhodobého používania pri liečbe osteoartritídy a na účely ďalšej minimalizácie rizík spojených s nimesulidom výbor CHMP dospel k záveru, že nimesulid už nemá pozitívny pomer prínosu a rizika v tejto indikácii.

## **Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov**

Keďže

- výbor vzal do úvahy postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce nimesulid na systémové použitie,
- výbor vzal do úvahy všetky predložené dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich nimesulid na systémové použitie,
- výbor usúdil, že boli predložené dôkazy o klinickej účinnosti liekov obsahujúcich nimesulid na systémové použitie v indikáciách na krátkodobú liečbu. Nepreukázala sa jednoznačná a klinicky významná výhoda v porovnaní s inými liekmi NSAID, a preto výbor považoval účinnosť nimesulidu za podobnú ako v prípade iných dostupných liekov NSAID,
- výbor usúdil, že celková gastrointestinálna toxicita nimesulidu je porovnateľná s inými liekmi NSAID, ale že nimesulid je spojený so zvýšeným rizikom hepatotoxicity. Pokiaľ ide o hepatotoxicitu a gastrointestinálnu toxicitu nimesulidu, preukázalo sa, že bezpečnostný profil je horší ako v prípade niektorých alternatívnych liekov NSAID, napríklad diklofenaku a naproxénu. Okrem toho obmedzenia týkajúce sa súčasných dostupných údajov vedú k nejasnostiam, pokiaľ ide o hepatotoxicitu, a výhrady ostávajú, najmä výhrady týkajúce sa dlhodobého používania nimesulidu,
- vzhľadom na maximálnu dĺžku liečby 15 dní na minimalizáciu rizika hepatotoxicity a na účely ďalšej minimalizácie rizík spojených s nimesulidom výbor usúdil, že použitie nimesulidu by sa malo obmedziť len na akútne stavy, t. j. na liečbu akútnej bolesti a primárnej dysmenorey,
- vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že existuje riziko dlhodobého používania nimesulidu pri „symptomatickej liečbe bolestivej osteoartritídy“ a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich nimesulid na systémové použitie už nie je priaznivý v tejto indikácii.

Výbor CHMP preto odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce nimesulid na systémové použitie, ako sa uvádza v prílohe I, za podmienok stanovených v prílohe IV, pričom zmeny a doplnenia v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov pre uvedené lieky sú uvedené v prílohe III.