

## **Dodatek II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila**

## Znanstveni zaključki

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za sistemsko uporabo, ki vsebujejo nimesulid (glejte Dodatek I)**

Nimesulid je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), selektivni zaviralec COX-2, ki je v Evropi odobreno od leta 1985. Indicirano je kot zdravilo drugega izbora za zdravljenje akutne bolečine, simptomatično zdravljenje bolečega osteoartritisa in primarne dismenoreje. Priporočeni odmerek je 100 mg dvakrat na dan, zdravljenje pa lahko traja največ 15 dni, pri čemer je priporočeno kar najkrajše zdravljenje za zmanjšanje pojavljanja neželenih učinkov.

Za nimesulid je bil leta 2002 po nacionalnem umiku dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo nimesulid, na Finskem sprožen napotitveni postopek na CHMP v skladu s členom 31 ter posledično tudi v Španiji zaradi zadržkov glede toksičnosti za jetra.

Po preučitvi vseh podatkov, ki so bili takrat na voljo, je bilo ugotovljeno, da je pojavnost jetrnih reakcij, povezanih z zdravljenjem z nimesulidom, nekoliko večja v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ni pa bilo povečane pojavnosti pri hudih jetrnih reakcijah. Sklenjeno je bilo, da razmerje med koristmi in tveganjem ostane pozitivno, vendar z dopolnili dovoljenj za promet z zdravilom, vključno z novimi omejitvami za varno uporabo zdravil.

Omejitev največjega odmerka na 100 mg dvakrat na dan (z umikom dovoljenj za promet z zdravilom za odmerek 200 mg), omejitev terapevtskih indikacij na tri zgoraj navedene, sprejeta pa so bila opozorila, previdnostni ukrepi pri uporabi in kontraindikacije. Napotitveni postopek je bil zaključen leta 2004 (Evropska komisija je izdala odločbo dne 26. aprila 2004), informacije o zdravilu pa so bile naknadno posodobljene.

Maja 2007 je Irska po novih informacijah o primerih fulminantne odpovedi jeter, povezanih z uporabo nimesulida, začasno umaknila dovoljenja za promet z vsemi sistematskimi zdravili, ki vsebujejo nimesulid, in sprožen je bil postopek v skladu s členom 107.

V primerih, o katerih so poročali na Irskem, se je pokazalo, da je povezava med fulminantno odpovedjo jeter, ki ni bila povezana s hepatitisom A, hepatitisom B ali paracetamolom, ko je bila potrebna presaditev jeter, in med nimesulidom močnejša kot pri kateremkoli drugem zdravilu. Vendar naj bi se v nekaterih primerih kazali tudi učinki sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, ki so toksična za jetra, in jasne vzročne povezave z nimesulidom ni bilo mogoče dokazati. Ugotovljeno je bilo, da se je večina jetrnih motenj (56 %) pojavila dva tedna po zdravljenju. Na splošno in po nadaljnjem preučevanju predloženih podatkov je bilo ugotovljeno, da ni mogoče izključiti majhnega povečanja absolutnega tveganja, povezanega z uporabo nimesulida, za toksične reakcije na jetrih, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami.

V okviru tega pregleda so obravnavali omejene informacije o toksičnem profilu nimesulida za prebavila v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ter možnih posledicah zamenjave z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili z večjim tveganjem za toksičnost za prebavila. Ob upoštevanju negotovosti glede obsega in dejavnikov možne škode zaradi nimesulida se je upoštevalo, da je razmerje med koristmi in tveganjem pozitivno pod pogojem, da se v informacije o zdravilu vključijo določena dopolnila in pogoji za dovoljenje za promet za vsa zdravila, ki vsebujejo nimesulid za sistemsko rabo.

Ob upoštevanju, da so se v pregledu in oceni razpoložljivih podatkov za nimesulid v skladu s členom 107 osredotočili posebno na varnost nimesulida za jetra ter da so bile obravnavane samo omejene informacije glede toksičnega profila nimesulida za prebavila, je bilo sklenjeno, da se celovita ocena razmerja med koristmi in tveganjem izvede po postopku v skladu s členom 31, pri čemer je treba tveganja, povezana z nimesulidom, pretehtati glede na tveganja za prebavila pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih.

Dodatni ukrepi bi med čakanjem na celotno oceno razmerja med koristmi in tveganji po napotitvi v skladu s členom 31 vplivali na zmanjšanje tveganj, povezanih z uporabo nimesulida.

Evropska komisija je dne 19. januarja 2010 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, s katero je CHMP zaprosila, naj poda mnenje, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo nimesulid za sistemsko uporabo, ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

CHMP je preučil podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, iz kliničnih in nekliničnih študij, epidemioloških študij in spontanih poročil.

Zdravila, ki vsebujejo nimesulid za sistemsko uporabo, so trenutno odobrena v 17 državah članicah samo na recept, tržijo pa se v 15 državah članicah (Bolgarija, Češka, Ciper, Francija, Grčija, Madžarska, Italija, Latvija, Litva, Malta, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška in Slovenija).

Izpostavljenost bolnikov se je v zadnjih letih po izidih preteklih pregledov v skladu s členom 31 in členom 107 zmanjševala. Največja izpostavljenost je opažena v Italiji, na Poljskem, v Franciji in Grčiji. V ostalih državah je izpostavljenost v tem času relativno stabilna.

### **Učinkovitost**

Učinkovitost nimesulida pri zdravljenju bolečine, povezane z različnimi vnetji in bolečimi motnjami, je bila dokazana v večinoma kratkotrajnih študijah (do štiri tedne) z omejenim številom bolnikov. Čeprav nekateri rezultati kliničnih študij morda nakazujejo hiter začetek protibolečinskega delovanja, povezanega z uporabo nimesulida, v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, pa je klinični pomen ugotovljenih razlik glede ublažitve bolečin vprašljiv.

Na podlagi razpoložljivih podatkov je ugotovljeno, da je dokazana učinkovitost nimesulida pri kratkotrajnih kliničnih študijah v skladu z indikacijo samo za kratkotrajno uporabo (to je največ 15 dni zdravljenja), kot je bilo predhodno omejeno, za zmanjševanje tveganja toksičnosti za jetra. Dokazana ni bila nobena nedvoumna in klinično pomembna prednost v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in zato je Odbor menil, da je učinkovitost nimesulida podobna učinkovitosti drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki so na voljo.

### **Varnost**

Nimesulid se povezuje s povečanim tveganjem toksičnosti za jetra v primerjavi z njegovo neuporabo ali uporabo v preteklosti. Po pregledu razpoložljivih podatkov je bilo ugotovljeno, naj bi imel nimesulid slabši varnostni profil toksičnosti za jetra v primerjavi z diklofenakom in naproksenom tako za hude poškodbe jeter, ki zahtevajo presaditev, kot za hospitalizacijo pri poškodbi jeter. Profil toksičnosti za jetra je v primerjavi z ibuprofenom različen; v spontanah poročilih je slabši, medtem ko je primerljiv glede na hospitalizacije zaradi poškodb jeter ali celo boljši glede na hude okvare jeter, ki zahtevajo presaditev.

Absolutno tveganje za akutno odpoved jeter, pri kateri je potrebna presaditev, je 5,64 [2,43–11,11] na milijon oseb/let in 5,90 na milijardo DDO (določenih dnevni odmerkov). Absolutno tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi toksičnosti jeter je med 30–35 na 100 000 oseb/let, absolutno tveganje za neobičajne vrednosti preiskav jetrne funkcije pa je približno 1 %. Toksičnost nimesulida za jetra je bila predhodno ocenjena v postopku v skladu s členom 107, ki so ga sprožile nove informacije o primerih fulminantnih okvar jeter, povezanih z njegovo uporabo na Irskem in posledičnim začasnim umikom dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo nimesulid, v tej državi članici. Takrat so rezultati spontanah poročil, kliničnih in epidemioloških študij pokazali, da je obseg povečanega tveganja za hude jetrne neželene reakcije pri uporabi nimesulida, v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, relativno majhen z izjemo opozorilnega znaka, ki so ga opazili na Irskem. Po tem so postali razpoložljivi tudi rezultati študije SALT. V tem smislu naj bi študija SALT zagotovila ključne podatke za nadaljnji vpogled. V študiji SALT je bilo predstavljenih več omejitev, kot je na primer majhno število ugotovljenih primerov; vsi hudi primeri so akutne okvare jeter in zelo široki intervali zaupanja, kar je bilo navedeno tudi v celotnem poročilu o oceni in zaradi česar rezultati niso trdni. Kljub temu pa je študija SALT potrdila opozorilni znak, ki so ga opazili na Irskem in ni bil opažen v nobeni drugi državi, ki je bila vključena v študijo. Ta znak bi bil morda lahko posledica okoljskih ali genskih dejavnikov in ga je treba še pojasniti.

Razpoložljivi podatki, vključno z rezultati nove epidemiološke študije (študija FVG GI), potrjujejo, da lahko vsa nesteroidna protivnetna zdravila povzročijo poškodbe sluznice želodca in dvanajstnika ter povečano tveganje za zaplete v zgornjih prebavilih (UGIC). Tveganje za zaplete v prebavilih zaradi nimesulida je nižje kot pri ketoralaku, piroksikami, indometacinu in azopropazonu, vendar se dokazano ne razlikuje od drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil, kot so celekoksib, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, diklofenak, sulindak in meloksikam. Treba je tudi upoštevati, da ni na voljo nobenih neposrednih primerjav, intervali zaupanja pa se pomembno prekrivajo.

Na splošno se upošteva, da je toksičnost nimesulida za prebavila primerljiva z drugimi razpoložljivimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Če upoštevamo tako poškodbe jeter kot toksičnost za prebavila, je nimesulid v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili v srednjem segmentu. Varnostni profil nimesulida je v smislu toksičnosti za jetra in toksičnosti za prebavila v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot sta diklofenak in naproksen, dokazano slabši.

Iz podatkov, ki so bili predloženi med tem pregledom, ne izhajajo nobeni novi zadržki v zvezi s srčno-žilnimi obolenji, varnostjo za ledvica, kožo ter imunskim in živčnim sistemom. Kaže, da profil tveganja nimesulida v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri srčno-žilnih obolenjih ni boljši. Podatki kažejo, da je varnost za ledvice pri nimesulidu primerljiva z drugimi

nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, prav tako pa je primerljiva ali nekoliko boljša varnost za kožo ter za imunski in živčni sistem.

### **Razmerje med koristmi in tveganji**

Učinkovitost nimesulida je dokazana pri kratkotrajnih kliničnih študijah, kar je v skladu z indikacijo za kratkotrajno uporabo (to je največ 15 dni zdravljenja), kar je bilo že prej dodano k zmanjšanju tveganja toksičnosti za jetra. Na splošno je nimesulid najmanj tako učinkovit kot druga nesteroidna protivnetna zdravila pri indikacijah za kratkotrajno uporabo za lajšanje bolečin.

Obstaja povečano tveganje toksičnosti za jetra, povezano z nimesulidom, obseg tveganja pa je še vedno negotov. Ugotovljeno je bilo, da so v 23 % primerov v zvezi z jetri, o katerih so poročali pri uporabi nimesulida, bolnike zdravili za bolj kronične indikacije. Zato je odbor sklenil, da je treba uporabo nimesulida omejiti na akutna stanja, to je samo za zdravljenje akutne bolečine in primarne dismenoreje. Ob upoštevanju tveganja pri kronični uporabi za zdravljenje osteoartritisa in z namenom nadaljnjega zmanjševanja tveganj, povezanih z nimesulidom, je CHMP sklenil, da nimesulid nima več pozitivnega razmerja med koristmi in tveganjem za to indikacijo.

### **Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo**

Ob upoštevanju naslednjega,

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo nimesulid za sistemsko uporabo.
- Odbor je upošteval vse razpoložljive podatke, predložene glede varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo nimesulid, za sistemsko uporabo.
- Odbor je menil, da je bila klinična učinkovitost zdravil, ki vsebujejo nimesulid, za sistemsko uporabo pri indikacijah za kratkotrajno zdravljenje, dokazana. Dokazana ni bila nobena nedvoumna in klinično pomembna prednost v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, zato je Odbor menil, da je učinkovitost nimesulida podobna učinkovitosti drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki so na voljo.
- Odbor je menil, da je splošna toksičnost nimesulida za prebavila primerljiva z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, nimesulid pa je povezan s povečanim tveganjem toksičnosti za jetra. Skupni varnostni profil nimesulida v smislu toksičnosti za jetra in toksičnosti za prebavila je v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot sta diklofenak in naproksen, dokazano slabši. Omejenost trenutno razpoložljivih podatkov sproža negotovosti glede toksičnosti za jetra in zato ostajajo zadržki predvsem pri podaljšani uporabi nimesulida.
- Ob upoštevanju najdaljšega časa zdravljenja 15 dni za čim večje zmanjšanje tveganja toksičnosti za jetra in z namenom nadaljnjega zmanjševanja tveganj, povezanih z nimesulidom, je Odbor menil, da je treba uporabo nimesulida omejiti samo na akutna stanja, to je za zdravljenje akutne bolečine in primarne dismenoreje.
- Ob upoštevanju navedenega je Odbor menil, da obstaja tveganje pri kronični uporabi nimesulida pri „simptomatskem zdravljenju bolečega osteoartritisa“, in sklenil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo nimesulid za sistemsko uporabo, za to indikacijo ni več ugodno.

Zato je Odbor priporočil spremembo pogojev za dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo nimesulid in so navedena v Dodatku I, za sistemsko uporabo v skladu s pogoji, navedenimi v Dodatku IV, in za katere so dopolnitve za povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo navedeni v Dodatku III.