

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED, MÜÜGILUBADE
SÄILITAMISE ALUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI
INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

NIMESULIIDI SISALDAVATE SÜSTEEMSELT MANUSTATAVATE RAVIMITE TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE (vt I lisa)

Nimesuliid on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID), mida saab üksnes retsepti alusel ning millel on Euroopas olnud müügiluba alates 1985. aastast.

Nimesuliidi sisaldavaid ravimeid turustatakse praegu rohkem kui 50 riigis üle kogu maailma ning eriti Euroopas ja Lõuna-Ameerikas.

Euroopas on nimesuliidil riiklik müügiluba 17 liikmesriigil (Austrias, Belgias, Bulgaarias, Itaalias, Kreekas, Küprosel, Leedus, Lätis, Maltal, Poola, Portugalis, Prantsusmaal, Rumeenias, Slovakkias, Sloveenias, Tšehhi Vabariigis ja Ungaris).

2002. aastal tehti inimintervishoius kasutatavate ravimite komiteele nimesuliidi kohta artikli 31 alusel esildis pärast seda, kui Soome ja seejärel Hispaania olid hepatotoksilisusega seonduvate probleemide tõttu peatanud nimesuliidi müügiloo oma riigis. Esildismenetlusel jõuti järeldusele, et süsteemselt manustatava nimesuliidi kasulikkuse ja riski vahetõrge on endiselt positiivne, tingimusel et vaadatakse läbi tootekirjeldus, sealhulgas maksimaalse suukaudse annuse piirang 100 mg kaks korda päevas, kusjuures eriarvamust väljendasid Soome, Hispaania ja Iirimaa. Asjakohase otsuse kinnitas Euroopa Komisjon 2004. aasta aprillis ning seejärel muudeti tootekirjeldust, et vastunäidustada ravimi kasutamine maksakahjustusega patsientidel ning lisada hoiatused hepatiidi, fulminantse hepatiidi (sealhulgas surmaga lõppevad juhud), kollatõve ja kolestaasi ohu kohta. Ühtlustatud tootekirjeldused võeti liikmesriikides kasutusele 2004. aasta lõpus ja 2005. aasta alguses.

Olles saanud uut ohutusteavet nimesuliidiga seostatava fulminantse maksapuudulikkuse juhtumite kohta, peatas Iirimaa Raviamet 2007. aasta 15. mail kõikide Iirimaa turustatavate nimesuliidi sisaldavate süsteemsete ravimite riiklikud müügiload. Iirimaa Raviamet teavitas EMEA-d, teisi liikmesriike ja müügiloo omanikke vastavalt muudetud direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 107 lõikele 2.

2007. aasta maikuu plenaaristungil arvestas inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee nii Iirimaa esitatud uusi ohutusandmeid nimesuliidiga seostatava fulminantse maksapuudulikkuse ohu kohta kui ka avaldatud kirjandusest pärinevaid andmeid ning jõudis järeldusele, et nimesuliidi hepatotoksilisust käsitlevad andmed tuleb vastavalt muudetud direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 107 lõikele 2 üle vaadata.

Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee vaatas läbi esitatud andmed, sealhulgas müügiloo omanike esitatud vastused, liikmesriikide esitatud ravimiohutuse järelevalve andmed, EMEA esitatud andmed ja kirjandusel põhinevad andmed. Andmete läbivaatamisel keskenduti nimesuliidi poolt maksale avalduvale mõjule Iirimaa esitatud andmete oluliste probleemide taustal ja artikliga 107 piiritletud ulatuses.

Iirimaaal täheldatud hepatotoksilised reaktsioonid osutasid sellele, et rohkem kui ühegi teise ravimiga seostati Iirimaaal just nimesuliidiga fulminantse mitte-A-mitte-B, mitte paratsetamooliga seotud hepatiidi juhtumeid, mille puhul oli vajalik maksa siirdamine. Mõningate teatatud juhtumite puhul tekitas siiski segadust muu samaaegne haigus või samaaegselt võetav hepatotoksiline ravim ning selget põhjuslikku seost nimesuliidiga ei olnud võimalik kindlaks teha.

Kõikide ravimi turuletoomise järgsete spontaansete aruandlusandmete, kliiniliste uuringute ja epidemioloogiliste andmete hindamine näitab, et nimesuliidi kasutamisel esineb maksaga seotud raskeid kõrvalnähte sagedamini kui teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisel. Kui välja arvata maksaga seotud rasked kõrvalnähud, mida täheldas Iirimaa, ei anna kogu esitatud andmete läbivaatamine alust muuta nimesuliidi ohutusprofiili, mis määrati kindlaks pärast eelmist inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamust.

Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee hindas nimesuliidi gastrointestinaalse toksilisuse profiili võrrelduna teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ning võimalikke tagajärgi üleminekul teiste, suurema gastrointestinaalse riskiga mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite

kasutamisele. Lisaks kõnealuste tagajärgede hindamisele simuleeriti nimesuliidi Itaalia turult kõrvaldamise võimalikku mõju. Simulatsioon näitas maksakahjustustega seotud hospitaliseerimisjuhtude olulist vähenemist, kuid samal ajal gastrointestinaalse toksilisusega seotud hospitaliseerimisjuhtude arvu võimalikku suurenemist.

Müügiloa omaniku esitatud andmete kohaselt tekkis enamik maksahäireid (56%) pärast kahe nädalast ravi ning seega võib 15 päeva mitteületava raviperioodiga olla võimalik ägeda maksakahjustuse riski vähendada.

Olles kaalunud kõiki kättesaadavaid andmeid, jõudis inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee järeldusele, et kõnealused andmed ei anna alust Euroopas kõikide müügilubade peatamiseks.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee oli üksmeelel, et esimese menetluse lõpus vastuvõetud riskide minimeerimise meetmetega on õnnestunud ohjeldada kõige raskemate maksakahjustuste arvu. Nimesuliidi kasutamine täpselt kooskõlas tootekirjelduses esitatud soovitusetega on osutunud hepatotoksilisuse vähendamisel samavõrra tõhusaks. Kõnealuseid riske püütakse lisaks minimeerida veel täiendavate tootekirjelduse piirangutega koos ravi kestuse piiramisega, rohkem kui 30 ühikut sisaldavate pakendite turult kõrvaldamisega, IV lisas esitatud tingimustega ja pädevate riiklike asutuste pingutustega tagada nii ravimi ordineerijatele kui ka patsientidele vajalik koolitus ja teavitamine.

Läbivaatamisel jõuti järeldusele, et kuigi üldine riski ja kasulikkuse vahekord on endiselt positiivne, ei saa välistada nimesuliidiga seostatavate hepatotoksiliste reaktsioonide absoluutse riski vähest suurenemist.

Kokkuvõttes on nimesuliidi sisaldavate süsteemselt kasutatavate ravimite kasulikkuse ja riski vahekord endiselt positiivne ning nimesuliidi sisaldavate süsteemselt kasutatavate ravimite müügiloa tuleb säilitada järgmiste piirangutega:

- nimesuliidi ordineerimise otsus peab põhinema konkreetse patsiendi üldriskide hinnangul;
- nimesuliidi ravikuuri maksimaalne kestus võib olla 15 päeva; seega tuleb rohkem kui 30 ühikut sisaldavad pakendid turult kõrvaldada ja ära keelata;
- ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele on lisatud uued vastunäidustused ja rangemad hoiatused, et nimesuliidi kasutaksid ainult need patsiendid, kel puuduvad maksaga seotud kõrvalnähtude riskitegurid.

Lisaks on müügilubade säilitamine seotud järgmiste tingimustega:

- iga kuue kuu järel perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamine;
- retrospektiivse uuringu rakendamine, millele järgneb perspektiivuuringu siirdamiskeskustes;
- riskijuhtimiskava ajakohastamine;
- tervishoiutöötajate teavitamine tervishoiutöötajatele ettenähtud teatise saatmise teel.

MÜÜGILUBADE SÄILITAMISE ALUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Vaadanud läbi kõik kättesaadavad andmed hepatotoksilisuse kohta, jõudis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee järgmisele järeldusele:

- nimesuliidi puhul täheldati maksaga seotud raskeid kõrvalnähte küll sagedamini, kuid nimesuliidi üldist ohutusprofiili ei muudeta;
- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee on uurinud nimesuliidi gastrointestinaalse toksilisuse profiili ja võimalikke tagajärgi üleminekul teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisele;
- nimesuliidi raviperioodi piiramine maksimaalselt 15 päevaga võib ägeda maksakahjustuse ohtu vähendada.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas säilitada kõikide otsuse I lisas nimetatud ravimite müügiload ning muuta nimesuliidi sisaldavate süsteemselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaseid osi vastavalt otsuse III lisale kooskõlas muudetud direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 107 lõikele 2. Müügilubade tingimused on esitatud käesoleva otsuse IV lisas.