

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A
FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY MEGTARTÁSÁNAK, VALAMINT AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA**

LENGYELORSZÁG TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A NIMESULIDOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (SZISZTÉMÁS FORMULÁK) (lásd az I. mellékletet)

A nimesulid egy nem-szteroid gyulladáscsökkentő szer (NSAID), kizárólag receptre kapható és Európában 1985 óta engedélyezett.

A nimesulidot tartalmazó gyógyszerkészítményeket jelenleg több mint 50 országban forgalmazzák jelenleg világszerte, különösen Európában és Dél-Amerikában.

Európában a nimesulidot nemzeti szinten 17 tagállamban engedélyezték (Ausztriában, Belgiumban, Bulgáriában, a Cseh Köztársaságban, Cipruson, Franciaországban, Görögországban, Magyarországon, Olaszországban, Lettországon, Litvániában, Máltán, Lengyelország, Portugáliában, Romániában, Szlovákiában és Szlovéniában).

A nimesuliddal kapcsolatban egy 31.cikk szerinti beterjesztést nyújtottak be a CHMP-hez (az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények értékelő bizottsága) 2002-ben – miután az engedélyét Finnországban, majd ezt követően Spanyolországban is felfüggesztették– a gyógyszer hepatotoxikus hatásával kapcsolatban felmerülő aggályok miatt. A Finnország, Spanyolország és Írország által benyújtott eltérő álláspontokat tartalmazó beterjesztés megállapította, hogy a nimesulid előnyei továbbra is meghaladják a kockázatait a szisztémás használat során, ezen jóváhagyást azonban a terméktájékoztató felülvizsgálatától tették függővé, beleértve a maximális, szájon át beveendő napi dózis 100 mg-ra és napi kétszerre való leszűkítését. Ezt a döntést az Európai Bizottság 2004. áprilisában hagyta jóvá, és a terméktájékoztatót ezt követően úgy módosították, hogy az a csökkent májműködésű betegek tekintetében ellenjavallatot tartalmazzon, beleértve a hepatitis és a heveny hepatitis (beleértve a halálos kimenetelű eseteket), a sárgaság és a cholestasis kockázatára való felhívást is. A harmonizált terméktájékoztatót a tagállamok 2004 végén-2005 elején vezették be.

2007. május 15-én, a nimesuliddal összefüggésbe hozott heveny májelégtelenséggel kapcsolatos esetekről szóló biztonsági információkat követően, az Ír Gyógyszerbizottság felfüggesztette a nemzeti forgalomba hozatali engedélyt az összes, Írországon elérhető, szisztémás, nimesulidot tartalmazó gyógyszerkészítményre. Az Ír Gyógyszerbizottság tájékoztatta az EMEA-t, a többi tagállamot és a forgalomba hozatali engedély jogosultját a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdésében foglaltaknak megfelelően.

A CHMP 2007. májusi plenáris ülésén tekintetbe vette az Írországon felmerülő, a nimesuliddal összefüggésbe hozott heveny májelégtelenség veszélyeiről szóló biztonsági adatokat és a vonatkozó szakirodalomból elérhető adatokat, és ezek alapján úgy vélte, hogy a nimesulid hepatotoxikus hatásaira vonatkozó adatokat felül kell vizsgálni a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdésének értelmében.

A CHMP felülvizsgálta a szolgáltatott adatokat, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által adott válaszokat, a tagállamok által benyújtott gyógyszer felügyeleti adatokat, valamint az EMEA és a szakirodalmi áttekintések által szolgáltatott adatokat is. Ez a felülvizsgálat a nimesulid májfunkcióra gyakorolt hatásának biztonságosságára összpontosított, az ír adatokból eredő jelentős aggály fényében, a 107. cikk meghatározott hatályának keretében.

Az Írországon tapasztalt hepatotoxikus jelenségek azt mutatták, hogy a nimesulidhoz több, májátültetést maga után vonó, nem A-, nem B- és nem paracetamol - vonatkozású heveny májelégtelenség társul Írországon, mint bármely más gyógyszerkészítményhez. Azonban néhány jelentett esetet összetévesztettek kísérő betegségekkel/hepatotoxikus gyógyszerekkel és ezért a nimesuliddal való világos okozati összefüggés nem volt bizonyítható.

Az összesített, a forgalomba hozatali követően készített spontán jelentésekben szereplő adatok értékelése, a klinikai tanulmányok és az epidemiológiai adatok kimutatják, hogy a májfunkcióval kapcsolatos súlyos mellékhatások gyakrabban fordulnak elő a nimesulidnál, mint egyéb NSAID-éknél. Azonban, az Írország által benyújtott májfunkcióval kapcsolatos súlyos mellékhatások kivételével, a

benyújtott összesített adatok felülvizsgálata nem változtatja meg a nimesulid, a CHMP előző véleménye után kialakított biztonsági profilját.

A CHMP figyelembe vette a nimesulid gasztroenterológiai toxitási profilját, összehasonlítva a többi NSAID-dal és egy másik, nagyobb gasztroenterológiai kockázatot hordozó, NSAID-ra való áttérés lehetséges következményeit. Ezen kockázatok értékelését még a nimesulid Olaszországból történő kivonása lehetséges hatásainak szimulációjával is alátámasztották. A szimuláció azt mutatta ki, hogy a májkárosodással összefüggő kórházi kezelések száma jelentős csökken, amíg a gasztroenterológiai toxitással összefüggő kórházi kezelések száma pedig nőhet.

Végül, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szolgáltatott adatok szerint a májbetegségek jelentős része (56%-a) a kététes kezelés után jelentkezett, tehát egy 15 napnál nem hosszabb kezelési időszak mérsékelheti az akkut májkárosodások kockázatát.

Az összes elérhető bizonyítékot figyelembe véve, a CHMP megállapította, hogy az adatok nem támasztották alá a forgalomba hozatali engedély Európában történő felfüggesztését.

A CHMP úgy véli, hogy az első betérjesztés végén elfogadott kockázat csökkentő intézkedésekkel megfékeztek a legsúlyosabb májkárosodások előfordulását. A nimesulidnak a terméktájékoztató ajánlásainak szigorú követésével történő használata hasonlóan hatékonyan bizonyult a hepatotoxitás visszaszorításában. A további terméktájékoztatóban foglalt korlátozások, a kezelés időtartamának korlátozása és a 30 egységnél nagyobb csomagolási méretek visszavonása az ilyen jellegű kockázatok minimalizálását célozzák, a feltételekkel (lásd a IV. mellékletet), és a nemzeti illetékes hatóságoknak az oktatás és az orvosok, valamint a betegek tájékoztatása terén kifejtett erőfeszítéseivel együtt.

A felülvizsgálat megállapította, a nimesuliddal összefüggő hepatotoxikus reakciók abszolút kockázatának csekély emelkedése nem zárható ki, habár átfogóan a gyógyszer előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat.

Mindent egybe vetve, a szisztémás használatra alkalmazott nimesulidot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja továbbra is kedvező marad, és a szisztémás használatra alkalmazott nimesulidot tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye a következő korlátozásokkal fenntartandó:

- A nimesulid felírásáról szóló döntésnek az egyes betegekre vonatkozó átfogó kockázatelemzésen kell alapulnia.
- A nimesuliddal történő kezelés maximális időtartama 15 nap lehet. Ezért a 30 egységnél nagyobb csomagolási méretek visszavonásra kerülnek és nem engedélyezettek
- Az alkalmazási előíráshoz és a betegtájékoztatóhoz újabb ellenjavallatokat és szigorított figyelmeztetéseket csatoltak annak érdekében, hogy a nimesulid alkalmazhatóságát azon betegekre korlátozzák, akik nem rendelkeznek rizikó faktorrall a májkárosodás tekintetében.

Továbbá, a forgalomba hozatali engedély fenntartása a következő, alábbi feltételekhez kötött:

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR) 6 havonkénti benyújtása
- A szervátültetési központoknál egy retrospektív tanulmány és egy azt követő prospektív tanulmány végrehajtása
- Kockázatkezelési terv aktualizálása
- Egészségügyi szakemberek tájékoztatása a „Közvetlen kommunikáció az egészségügyi szakemberekkel” című hírlevél útján

A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY MEGTARTÁSÁNAK, AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, VALMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

A hepatotoxicitásra vonatkozó összes hozzáférhető adat felülvizsgálata után, a CHMP a következőket állapította meg.

- A májfunkcióval kapcsolatos súlyos mellékhatások gyakrabban fordulnak elő a nimesulidnál, átfogó biztonsági profilja azonban nem változik.
- A CHMP figyelembe vette a nimesulid gasztroenterológiai toxitási profilját, és egy másik NSAID-ra való áttérés lehetséges következményeit.
- A nimesuliddal történő kezelés időtartamának maximum 15 napra való lecsökkentése mérsékelheti az akkut májkárosodás kockázatát.

A CHMP javasolta a határozat I. számú mellékletében szereplő gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének fenntartását és a nimesulid szisztémás formulái alkalmazási előírásának és a betegtájékoztatójának vonatkozó részeinek, a III. mellékletben leírtak szerinti, módosítását, a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkének (2) bekezdésében foglaltaknak megfelelően. A forgalomba hozatali engedély feltételei a határozat IV. mellékletben találhatók.