

II PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS TEISIŲ TOLESNIO GALIOJIMO PAGRINDAI
BEI EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTŲ PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKOS BEI PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAI**

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA (SISTEMINĖS SUDĖTIES) VAISTŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA NIMESULIDO, MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (žr. I priedą)

Nimesulidas – tai nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NSAID), kurio galima įsigyti tik pateikus receptą. Europoje jis patvirtintas nuo 1985 metų.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra nimesulido, šiuo metu pardavinėjami daugiau negu 50 pasaulio šalių, daugiausia Europoje ir Pietų Amerikoje.

Europoje nimesulidas yra patvirtintas 17 valstybių narių (Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Čekijoje, Kipre, Prancūzijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Maltoje, Lenkija, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje ir Slovėnijoje).

Susirūpinus nimesulido hepatotoksiniu poveikiu ir sustabdžius nacionalinės prekybos nimesulidu licencijos galiojimą Suomijoje, o paskui ir Ispanijoje, 2002 m. dėl šio vaisto buvo kreiptasi į CHMP pagal 31 straipsnį. Po kreipimosi pateiktoje išvadoje, kurioje skirtingas nuomones išreiškė Suomija, Ispanija ir Airija, buvo nuspręsta, kad sistemiškai vartojamo nimesulido naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, tačiau reikia peržiūrėti informaciją apie preparatą ir apriboti geriamą vaisto dozę iki 100 mg du kartus per parą. Šį sprendimą patvirtino Europos Komisija 2004 m. balandžio mėn., po to atitinkamai buvo pakeista informacija apie preparatą, nustatant jo vartojimo kontraindikacijas kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams, bei įtraukiant įspėjimus apie galimą hepatito, fulminantinio hepatito (taip pat ir mirtinų atvejų), geltos ir cholestazės riziką. Informacija apie preparatą buvo suderinta valstybėse narėse 2004 m. pabaigoje – 2005 m. pradžioje.

Gavus naujos informacijos apie vaisto saugumą ir apie su nimesulidu siejamus fulminantinių kepenų veiklos sutrikimų atvejus, 2007 m. gegužės 15 d. Airijos vaistų tarnyba sustabdė visų Airijoje esančių sisteminio vartojimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, rinkodaros teisių galiojimą. Airijos vaistų tarnyba apie tai pranešė EMEA, kitoms valstybėms narėms ir rinkodaros teisės turėtojams, kaip numatyta iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalyje.

2007 m. gegužės mėn. įvykusio plenarinio posėdžio metu CHMP išnagrinėjo iš Airijos gaunamus duomenis apie vaisto saugumą dėl su nimesulidu siejamų fulminantinių kepenų veiklos sutrikimų rizikos, taip pat ir literatūroje paskelbtus duomenis ir nusprendė, kad duomenys apie nimesulido hepatotoksišką poveikį turėtų būtų peržiūrėti laikantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalies reikalavimų.

CHMP peržiūrėjo pateiktus duomenis, taip pat ir rinkodaros teisių turėtojų pateiktus atsakymus, farmakologinio budrumo duomenis iš valstybių narių, EMEA pateiktus duomenis ir literatūros medžiagą. Peržiūros metu, buvo tiriama, ar nimesulidas nekenkia kepenų veiklai atsižvelgiant į rimtą susirūpinimą keliančius Airijos pateiktus duomenis ir į 107 straipsnio taikymo sritį.

Airijos pateikti duomenys apie hepatotoksišką vaisto poveikį parodė, kad Airijoje nimesulidas dažniau negu bet kuris kitas vaistas buvo siejamas su fulminantiniais kepenų veiklos sutrikimais, kuriuos sukėlė ne hepatitas A, ne hepatitas B ir ne paracetamolis, ir dėl kurių buvo būtina kepenų transplantacija. Tačiau kai kuriuos atvejus, apie kuriuos pranešta, sukėlė šalutinė liga (hepatotoksinio poveikio vaistai), tad nebuvo galima nustatyti aiškaus priežastinio ryšio tarp sutrikimų ir nimesulido.

Įvertinus visus poregistraciniu laikotarpiu spontaniškai pateiktus duomenis, klinikinių tyrimų ir epidemiologinius duomenis, nustatyta, kad nimesulidas dažniau negu kiti nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo sukėlė sunkias kepenų reakcijas. Tačiau pateiktų duomenų (išskyrus Airijos pranešimus apie sunkius kepenų veiklos sutrikimus) peržiūra parodė, kad nimesulido saugumo charakteristikos, nustatytos po ankstesnės CHMP nuomonės, nesikeičia.

CHMP įvertino nimesulido toksiškumą virškinamajam traktui lyginant su kitais nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NSAID) ir perėjimo prie didesnę virškinamojo trakto sutrikimų riziką keliančių NSAID vartojimo galimas pasekmes. Tokių pasekmių įvertinimas buvo paremtas nimesulido išėmimo

iš Italijos rinkos poveikio imitavimu. Eksperimentas parodė, kad žymiai sumažėjo hospitalizavimo dėl kepenų veiklos sutrikimų atvejų skaičius, tačiau galėtų padidėti hospitalizavimo dėl vaisto toksinio poveikio virškinamajam traktui atvejų skaičius.

Galiausiai, remiantis rinkodaros teisės turėtojo pateiktais duomenimis, didžioji dalis kepenų veiklos sutrikimų (56 proc.) pasireiškė praėjus dviem savaitėms po gydymo, todėl sutrumpinus gydymo laikotarpį iki ne daugiau kaip 15 dienų galima sumažinti ūmių kepenų pažeidimų riziką.

Įvertinęs visus turimus duomenis CHMP nusprendė, kad nėra pagrindo sustabdyti visų vaisto rinkodaros teisių galiojimo Europoje.

CHMP sutiko, kad po pirmojo kreipimosi patvirtintos rizikos mažinimo priemonės buvo tinkamos siekiant užkirsti kelią sunkiausiems kepenų veiklos sutrikimams. Buvo įrodyta, kad vartojant nimesulidą griežtai laikantis informacijoje apie preparatą pateiktų rekomendacijų, lygiai taip pat veiksmingai mažinamas vaisto toksinis poveikis kepenims. Informacijoje apie preparatą įvedus papildomus apribojimus, sutrumpinus gydymo trukmę bei išėmus iš prekybos daugiau negu 30 vaisto vienetų turinčias pakuotes toliau siekiama mažinti vaisto keliamą riziką. Nacionalinės kompetentingos institucijos nustatys papildomas sąlygas (žr. IV priedą) ir stengsis kuo išsamiau šviesti ir informuoti vaistinio preparato skiriančius asmenis ir pacientus.

Peržiūrėjus duomenis padaryta išvada, kad absoliuti su nimesulido vartojimu siejama hepatotoksinių reakcijų rizika gali nežymiai išaugti, tačiau bendras vaisto naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.

Sistemiškai vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nimesulido, naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, todėl jų rinkodaros teisės lieka galioti įvedus šiuos apribojimus:

- sprendimas skirti nimesulido turi būti priimtas įvertinus bendrą vaisto keliamą riziką konkrečiam pacientui;
- ilgiausia gydymo nimesulidu kurso trukmė – 15 dienų. Todėl daugiau negu 30 vaisto vienetų turinčios pakuotės turi būti išimtos iš prekybos ir neregistruojamos;
- į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį turi būti įtrauktos naujos kontraindikacijos ir griežtesni įspėjimai, kad nimesulidą vartotų tik tie pacientai, kurių kepenims vaistas nekelia rizikos.

Be to, rinkodaros teisių galiojimas gali būti pratęstas įvykdžius toliau nurodytas sąlygas:

- pateikti 6 kas mėnesį atnaujinamas periodines saugumo ataskaitas (PSUR)
- atlikti retrospektyvų tyrimą, o po jo – prospektyvų tyrimą transplantacijos centruose
- atnaujinti rizikos valdymo planą
- informuoti sveikatos priežiūros specialistus nusiunčiant jiems tiesioginį sveikatos priežiūros specialisto informavimo dokumentą (*Direct Healthcare Professional Communication*)

RINKODAROS TEISIŲ TOLESNIO GALIOJIMO PAGRINDAI IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS BEI PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAI

Išnagrinėjęs visus duomenis apie vaisto hepatotoksišką poveikį, CHMP padarė išvadą, kad:

- nimesulidas dažniau sukėlė sunkius kepenų veiklos sutrikimus, tačiau bendros nimesulido saugumo charakteristikos nesikeičia;
- CHMP išnagrinėjo nimesulido toksinį poveikį virškinamajam traktui ir galimas pasekmes pradėjus vartoti kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo;
- taikant ne ilgesnį kaip 15 dienų gydymą nimesulidu, galima sumažinti ūmių kepenų veiklos sutrikimų riziką.

CHMP rekomendavo toliau pratęsti visų sprendimo I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros teisių galiojimą ir iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio atitinkamas pastraipas apie sisteminės sudėties nimesulido vartojimą, kaip numatyta sprendimo III priede ir vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalimi. Rinkodaros teisių galiojimo sąlygos nustatytos šio sprendimo IV priede.