

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMI PAR REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
SAGLABĀŠANU UN GROZĪJUMIEM EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS (EMA)
IZSNIEGTĀJĀ ZĀĻU APRAKSTĀ UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀ**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

NIMESULIDE SATUROŠO ZĀĻU (SISTĒMISKIE FORMULĒJUMI) ZINĀTNISKĀ VĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Nimesulide ir nestedoīdais pretiekaisuma līdzeklis (NSPL), ko var iegādāties tikai pret recepti; tas ir apstiprināts Eiropā kopš 1985. gada.

Pašlaik *nimesulide* saturošās zāles ir pieejamas vairāk nekā 50 valstīs visā pasaulē, īpaši Eiropā un Dienvidamerikā.

Eiropā *nimesulide* ir pieejamas 17 dalībvalstīs (Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Čehijā, Francijā, Grieķijā, Itālijā, Kiprā, Latvijā, Lietuvā, Maltā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovākijā un Ungārijā).

CHMP 2002. gadā izskatīja *nimesulide* saskaņā ar 31. pantu, ņemot vērā šo zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu Somijā un vēlāk Spānijā, sakarā ar iebildumiem attiecībā uz hepatotoksicitāti. Šajā procesā tika secināts, ņemot vērā Somijas, Spānijas un Īrijas atšķirīgos viedokļus, ka ieguvumu/riska samērs, lietojot *nimesulide* sistēmiski, paliek labvēlīgs; zāļu aprakstā jāveic izmaiņas, ieskaitot nepieciešamību samazināt maksimālo devu iekšķīgai lietošanai līdz 100mg divreiz dienā. Eiropas Komisija 2004. gada aprīlī apstiprināja šo lēmumu, un vēlāk zāļu aprakstā tika veikti grozījumi, lai kontrindicētu šo zāļu lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un iekļautu brīdinājumus par hepatīta, fulminanta hepatīta infekcijas (tostarp letālu gadījumu), dzeltes un holestāzes infekcijas risku. Harmonizēts zāļu apraksts tika pieņemts dalībvalstīs 2004. gada beigās 2005 gada sākumā.

Īrijas zāļu valde 2007. gada 15. maijā pēc jaunas drošības informācijas par fulminanta aknu traucējumu gadījumiem, kas saistīti ar *nimesulide* lietošanu, apturēja valsts reģistrācijas apliecību darbību attiecībā uz visām sistēmiskām zālēm, kas satur Īrijā pieejamu *nimesulide*. Īrijas zāļu valde informēja EMEA, pārējas dalībvalstis un reģistrācijas apliecības īpašniekus saskaņā ar grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 107. panta 2. punktu.

CHMP 2007. gada maija plenārsēdes laikā uzskatīja, ka Īrijā gūtie dati par drošību, kā arī dati, kas pieejami publikācijās, liecina par fulminantu aknu traucējumu risku, kas saistīts ar *nimesulide* lietošanu. Komiteja secināja, ka dati par hepatotoksicitāti attiecībā uz *nimesulide* jāpārskata saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2 punktu.

CHMP pārskatīja iesniegtos datus, ieskaitot reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildes, dalībvalstu farmakoloģiskas uzraudzības datus, EMEA datus un publikāciju pārskatu. Šis pārskats galvenokārt pievērš uzmanību *nimesulide* nekaitīgumam, lietojot zāles aknu traucējumu ārstēšanai, ņemot vērā Īrijā gūtos datus – kas izraisa nopietnas bažas par preparāta nekaitīgumu – un saskaņā ar 107. panta noteiktajiem nosacījumiem.

Hepatotoksicitātes parādīšanās, ko novēroja Īrijā, liecināja par to, ka *nimesulide* vairāk saistīts ar fulminantu aknu traucējumu gadījumiem – kas nebija A, B hepatīta, paracetamola izraisītie un kad vajadzēja veikt aknu transplantāciju Īrijā – nekā kādas citas zāles. Daži gadījumi, par kuriem ziņots, bija saistīti ar koncomitāna vai hepatotoksicitātes zālēm; skaidru cēlonisku saistību ar *nimesulide* nav iespējams noteikt.

Kopējo pēcreģistrācijas spontāno ziņojumu datu novērtējums, klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati norāda uz smagu nelabvēlīgu iedarbību uz aknām, lietojot *nimesulide*, salīdzinājumā ar citiem NSP līdzekļiem. Tomēr, izņemot Īrijā novērotu smagu nelabvēlīgu ietekmi uz aknām, iesniegtais vispārējo datu pārskats nemaina *nimesulide* nekaitīguma profilu, ko apstiprināja iepriekšējā CHMP atzinumā.

CHMP ņēma vērā *nimesulide* toksisku ietekmi uz kuņģa un zarnu traktu salīdzinājumā ar citiem NSP līdzekļiem, un iespējamās sekas, kad pacients sāka lietot citu NSP līdzekli ar lielāku risku nelabvēlīgi ietekmēt kuņģa un zarnu trakta darbību. Šo seku novērtējumu pamatoja, imitējot iespējamo ietekmi, kas attiecas uz *nimesulide* izņemšanu no Itālijas tirgus. Imitējot iespējamo ietekmi, tika atklāts, ka

hospitalizācija aknu bojājumu dēļ samazinājusies kamēr hospitalizācija kuņģa un zarnu trakta toksicitātes dēļ, iespējams, var palielināties.

Visbeidzot – pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtajiem datiem var novērot, ka lielākā daļa aknu darbības traucējumu (56%) notika pēc divām ārstēšanas nedēļām, tādēļ ārstēšanas kurss, kas nav ilgāks par 15 dienām, var samazināt akūtu aknu bojājumu risku.

Ņemot vērā visus pieejamus datus, CHMP secināja, ka šie dati nepamato visu Eiropas reģistrācijas apliecību pagarināšanu.

CHMP atzina, ka riska samazināšanas pasākumi, par kuriem vienojās pirmās izskatīšanas procedūras beigās, demonstrēja vissmagāko aknu bojājumu parādīšanos. Nimesulide lietošana – uzmanīgi ievērojot rekomendācijas, kas atrodamas zāļu aprakstā, – ir līdzvērtīgi efektīva aknu toksicitātes samazināšanai. Papildu zāļu apraksta nosacījumi, ārstēšanas ilguma ierobežojumi un to iepakojumu izņemšana no tirgus, kas satur vairāk nekā 30 vienības, paredz turpmāku riska samazināšanu. Papildu līdzekļi riska samazināšanai ir nosacījumi (kas atrodami IV pielikumā) un valsts kompetento iestāžu centieni izglītēt un informēt gan receptes izrakstītājus gan pacientus.

Izskatīšanas laikā tika secināts, ka var pieļaut nelielu riska pieaugumu saistībā ar aknu toksicitātes gadījumiem, kas parādās, lietojot *nimesulide*, tomēr vispārējais ieguvumu/riska samērs paliek labvēlīgs.

Kopumā sistēmiskai lietošanai paredzēto *nimesulide* saturošu zāļu ieguvumu/riska profils paliek labvēlīgs; sistēmiskai lietošanai paredzēto *nimesulide* saturošu zāļu reģistrācijas apliecības jāpagarina, ievērojot šādus nosacījumus:

- lēmums izrakstīt *nimesulide* jāpamato, izvērtējot vispārējo risku, kas pastāv katra individuāla gadījumā.
- maksimālais ārstēšanas kursa ilgums, lietojot *nimesulide*, ir 15 dienas. Tāpēc iepakojumi, kas satur vairāk nekā 30 vienības, jāizņem; tos nedrīkst reģistrēt.
- jaunas kontrindikācijas un stingrāki piesardzības nosacījumi tika pievienoti zāļu aprakstā un lietošanas pamācībā, lai *nimesulide* varētu lietot tikai tie pacienti, kas nav aknu darbības traucējumu riska grupā.

Turklāt reģistrācijas apliecību saglabāšana ir saistīta ar sekojošiem nosacījumiem:

- *PSUR* ziņojumu nodošana ik pēc sešiem mēnešiem;
- retrospektīva pētījuma veikšana, kas paredz turpmāku perspektīvu pētījumu transplantāciju centros;
- riska pārvaldes plāna atjaunināšana;
- veselības speciālistu informēšana, nosūtot vēstuli ar virsrakstu „Tieša veselības speciālistu sazināšanās”.

PAMATOJUMS PAR REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS SAGLABĀŠANU UN GROZĪJUMIEM ZĀĻU APRAKSTĀ UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀ

Pēc visu pieejamo datu apkopošanas *CHMP* secināja:

- lietojot *nimesulide*, nelabvēlīga ietekme uz aknām tika novērota biežāk, bet vispārējs *nimesulide* profils attiecībā uz preparāta nekaitīgumu nav mainījies;
- *CHMP* apsvēra *nimesulide* iedarbību attiecībā uz kuņģa un zarnu trakta toksicitāti un iespējamām sekām, lietojot citu NSP līdzekli;
- saīsinot ārstēšanas ilgumu ar *nimesulide* līdz 15 dienām, var ierobežot akūtu aknu bojājumu riska parādīšanos.

CHMP ieteica saglabāt reģistrācijas apliecību visām zālēm, kas aprakstītas lēmuma I pielikumā un veikt grozījumus *nimesulide* saturošo sistēmiskas iedarbības preparātu zāļu apraksta un lietošanas pamācības attiecīgajās sadaļās tā, kā norādīts lēmuma III pielikumā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu. Reģistrācijas apliecības nosacījumi ir norādīti šā lēmuma IV pielikumā.