

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZACHOVANIA ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCI A ZMIEN V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU
A NA PRÍBALOVOM LETÁKU PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH NIMESULID (SYSTÉMOVÉ PRÍPRAVKY) (pozri prílohu I)

Nimesulid (nimesulide) je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), ktorého výdaj je viazaný na lekársky predpis a ktoré je v Európe povolené od roku 1985.

Lieky obsahujúce nimesulid sa bežne predávajú na trhoch vo viac ako 50 krajinách na celom svete, najmä v Európe a južnej Amerike.

V Európe je nimesulid povolený na vnútroštátnej úrovni v 16 členských štátoch (Belgicko, Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Francúzsko, Grécko, Maďarsko, Malta, Litva, Lotyšsko, Portugalsko, Rakúsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko a Taliansko.)

Nimesulid bol predmetom postupu podľa článku 31 vo Výbore pre humánne lieky (CHMP) v roku 2002 po tom, čo bola v dôsledku obáv týkajúcich sa hepatotoxicity vnútroštátne pozastavená platnosť licencie vo Fínsku a následne aj v Španielsku. V rámci tohto postupu sa pri odlišných stanoviskách predložených Fínskom, Španielskom a Írskom dospelo k záveru, že pomer rizika a benefitu nimesulidu na systematické používanie ostal pozitívny, s výhradou revízie informácie o lieku vrátane obmedzenia maximálnej perorálnej dávky na 100 mg dvakrát denne. Európska komisia v apríli 2004 schválila toto rozhodnutie a následne bola upravená informácia o lieku o kontraindikáciu jeho použitia u pacientov s poškodením pečene a so zahrnutím varovaní o rizikách výskytu hepatitídy, fulminantnej hepatitídy (vrátane smrteľných prípadov), žltacky a cholestázy. Harmonizované informácie o lieku boli v členských štátoch zavedené koncom roku 2004 až začiatkom roku 2005.

V súvislosti s novými informáciami o bezpečnosti, ktoré sa týkali prípadov fulminantného zlyhania pečene súvisiaceho s nimesulidom, Írska komisia pre lieky pozastavila dňa 15. mája 2007 platnosť rozhodnutí o registrácii na vnútroštátnej úrovni pre všetky systémové lieky obsahujúce nimesulid, ktoré sú v Írsku dostupné. Írska komisia pre lieky informovala agentúru EMEA, ostatné členské štáty a držiteľov rozhodnutia o registrácii v súlade s článkom 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení.

Výbor CHMP počas svojho plenárneho zasadnutia v máji 2007 posúdil údaje o bezpečnosti pochádzajúce z Írsku, ktoré sa týkali rizika výskytu fulminantného zlyhania pečene súvisiaceho s nimesulidom, ako aj údaje dostupné z uverejnenej literatúry, a dospel k záveru, že hepatotoxické údaje o nimesulide by mali byť preskúmané v súlade s článkom 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení.

Výbor CHMP preskúmal predložené údaje vrátane odpovedí poskytnutých držiteľmi rozhodnutia o registrácii, farmakovigilančné údaje poskytnuté členskými štátmi, údaje poskytnuté agentúrou EMEA a prehľadom literatúry. Toto preskúmanie sa zameralo na bezpečnosť nimesulidu pre pečeň vzhľadom na významnú obavu, ktorá vyplynula z írskych údajov a v rámci definovaného rozsahu článku 107.

Hepatotoxický signál pozorovaný v Írsku ukázal, že nimesulid sa spájal s väčším počtom prípadov fulminantného zlyhania pečene, ktoré nesúviseli s typom A, B a ani s paracetamolom a ktoré si vyžadovali transplantáciu pečene v Írsku, než akýkoľvek iný liek. Niektoré z hlásených prípadov boli však vyvrátené sprievodnou chorobou/hepatotoxickou liečbou a záver o jasnom príčinnom vzťahu s nimesulidom sa vyvodiť nemohol.

Hodnotenie celkových spontánných hlásených údajov po uvedení lieku na trh, klinických štúdií a epidemiologických údajov poukazuje na vyššiu frekvenciu výskytu závažných nežiaducich hepatálnych reakcií pri použití nimesulidu, ako pri použití iných nesteroidných protizápalových liekoch. S výnimkou závažných nežiaducich hepatálnych reakcií, na ktoré upozornilo Írsko, však preskúmanie celkových predložených údajov nemení profil bezpečnosti nimesulidu, ako bol stanovený po predchádzajúcom stanovisku výboru CHMP.

Výbor CHMP posudzoval profil gastrointestinálnej toxicity nimesulidu v porovnaní s inými nesteroidnými protizápalovými liekmi a možné následky prechodu k iným nesteroidným protizápalovým liekom s vyšším gastrointestinálnym rizikom. Vyhodnotenie týchto následkov bolo podporované simuláciou možného vplyvu stiahnutia nimesulidu v Taliansku. V tejto simulácii sa ukázalo pozoruhodné zníženie počtu hospitalizácií z dôvodu poškodení pečene, kým počet hospitalizácií kvôli gastrointestinálnej toxicite sa môže zvyšovať.

Podľa údajov predložených držiteľom rozhodnutia o registrácii sa väčšina porúch pečene (56 %) vyskytla po dvoch týždňoch liečby, preto doba liečby, ktorá netrvá dlhšie ako 15 dní, môže obmedziť riziko akútneho poškodenia pečene.

Po zvážení všetkých dostupných dôkazov dospel výbor CHMP k záveru, že údaje nepodporujú pozastavenie všetkých rozhodnutí o registrácii v celej Európe.

Výbor CHMP súhlasil, že opatrenia na minimalizáciu rizika prijaté na konci prvého konania mohli zahŕňať výskyt najzávažnejších poškodení pečene. Užívanie nimesulidu v prísnom súlade s odporúčaniami v informáciách o výrobku sa ukázalo byť rovnako účinné pri znižovaní hepatotoxicity. Dodatočné obmedzenia v informáciách o výrobku spolu s obmedzeniami v trvaní liečby a stiahnutie balení veľkosti nad 30 jednotiek z trhu majú za cieľ ďalšie minimalizovanie týchto rizík, spolu s podmienkami (pozri prílohu IV) a úsilím príslušných vnútroštátnych orgánov v oblasti vzdelávacích a informačných aktivít pre lekárov, ktorí liek predpisujú, ako aj pre pacientov.

Na základe preskúmania sa dospelo k záveru, že malé zvýšenie absolútneho rizika hepatotoxických reakcií spojených s nimesulidom sa nedá vylúčiť, hoci celkový pomer rizika/benefitu ostáva pozitívny.

Celkovo ostáva pomer rizika a benefitu liekov obsahujúcich nimesulid na systematické použitie priaznivý a rozhodnutia o registrácii liekov s obsahom nimesulidu na systematické užívanie by sa mali zachovať s týmito obmedzeniami:

- rozhodnutie predpisovať nimesulid by malo byť založené na posúdení všeobecných rizík jednotlivých pacientov,
- maximálne trvanie liečby nimesulidom je 15 dní. Z tohto dôvodu by sa balenia veľkosti viac ako 30 jednotiek mali stiahnuť a nemali by sa povoliť,
- k súhrnu charakteristických vlastností lieku a k písomnej informácii pre používateľov boli pridané nové kontraindikácie a zdôraznené upozornenia, aby sa obmedzila expozícia účinkom nimesulidu u pacientov bez rizikových faktorov hepatálnych reakcií.

Okrem toho sa zachovanie rozhodnutia o registrácii viaže s týmito podmienkami:

- predkladanie periodických rozborov bezpečnosti lieku každých 6 mesiacov;
- uskutočnenie retrospektívnej štúdie, po ktorej bude nasledovať prospektívna štúdia v transplantáčnych centrách;
- aktualizovanie plánu riadenia rizík;
- informovanie zdravotníckeho personálu prostredníctvom „*Priameho hlásenia zdravotníckemu personálu*“.

ODÔVODNENIE ZACHOVANIA ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCII A ZMIEN V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A NA PRÍBALOVOM LETÁKU

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov o hepatotoxicite dospel výbor CHMP k týmto záverom:

- nimesulid preukázal vyššiu frekvenciu závažných nežiaducich hepatálnych reakcií, avšak celkový bezpečnostný profil nimesulidu sa nezmenil,
- výbor CHMP posudzoval profil gastrointestinálnej toxicity nimesulidu a možné následky prechodu k iným nesteroidným protizápalovým liekom,
- obmedzenie liečby nimesulidom na obdobie nie dlhšie ako 15 dní môže obmedziť riziko akútneho poškodenia pečene.

Výbor CHMP odporučil zachovať rozhodnutia o registrácii všetkých liekov uvedených v prílohe I k tomuto rozhodnutiu, zmeniť a doplniť príslušné oddiely v súhrne charakteristických vlastností lieku a na príbalovom letáku týkajúce sa systémových prípravkov nimesulidu, ako sa uvádza v prílohe III k tomuto rozhodnutiu v súlade s článkom 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení. Podmienky registrácie sú stanovené v prílohe IV k tomuto rozhodnutiu.