

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA OHRANITEV DOVOLJENJ ZA PROMET Z
ZDRAVILOM IN SPREMEMBO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA TER
NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EMEA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL (ZDRAVIL ZA SISTEMSKO UPORABO), KI VSEBUJEJO NIMESULID (glejte Dodatek I)

Nimesulid je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki se dobi samo na recept in je v Evropi dovoljeno za uporabo od leta 1985.

Zdravila, ki vsebujejo nimesulid, se trenutno tržijo v več kot 50 državah po svetu, zlasti pa v Evropi in Južni Ameriki.

V Evropi so nimesulid odobrili pristojni nacionalni organi v 17 državah članicah (Avstriji, Belgiji, Bolgariji, Češki republiki, Cipru, Franciji, Grčiji, Madžarski, Italiji, Latviji, Litvi, Malti, Poljska, Portugalski, Romuniji, Slovaški in Sloveniji).

Ko sta Finska in nato še Španija umaknili dovoljenje za promet z nimesulidom, je bil ta leta 2002 v skladu s členom 31 napoten na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) zaradi zadržkov glede jetrne toksičnosti. Napotitveni postopek se je vpričo razhajajočih se stališč, ki so jih predložile Finska, Španija in Irska, končal z ugotovitvijo, da ostaja razmerje med koristmi in tveganji pri sistemski uporabi nimesulida pozitivno, vendar pa je treba informacije o zdravilu revidirati tako, da bodo vključevale omejitve največjega peroralnega odmerka na 100 mg dvakrat dnevno. Evropska komisija je to odločitev potrdila aprila 2004. Informacije o zdravilu so bile zato spremenjene tako, da vsebujejo navedbo, da je uporaba te učinkovine pri bolnikih z jetrno okvaro kontraindicirana, pa tudi opozorilo glede tveganja za pojav hepatitisa, fulminantnega hepatitisa (vključno s smrtnimi primeri), zlatenice in holestaze. Usklajene informacije o zdravilu so bile v državah članicah uveljavljene v obdobju od konca leta 2004 do začetka leta 2005.

Ko so se 15. maja 2007 pojavile nove informacije o varnosti glede primerov fulminantnega hepatitisa, povezanega z nimesulidom, je irski odbor za zdravila umaknil nacionalna dovoljenja za promet za vsa zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo nimesulid, ki so na voljo na Irskem. Irski odbor za zdravila je v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, o tem obvestil agencijo EMEA, druge države članice in imetnike dovoljenj za promet z zdravilom.

Med svojim plenarnim zasedanjem maja 2007 je CHMP preučil nove podatke o varnosti, ki so bili zbrani na Irskem in se nanašajo na tveganje za pojav fulminantne jetrne odpovedi, povezane z nimesulidom, preučil pa je tudi podatke iz objavljene literature, na podlagi česar je zaključil, da je potrebno podatke o jetrni toksičnosti nimesulida pregledati v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

CHMP je pregledal predstavljene podatke, vključno z odgovori, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, podatki o farmakovigilanci, ki so jih predložile države članice, ter podatki, ki jih je zagotovila EMEA, in podatki, zbranimi s pregledom objavljene literature. Pregled vseh omenjenih podatkov je bil osredotočen na vprašanje varnosti nimesulida za jetra, zastavljeno na podlagi irskih podatkov, in se je izvajal znotraj obsega, predpisanega s členom 107.

Hepatotoksični signal, opažen na Irskem, je pokazal, da je v tej državi nimesulid bolj kot katerokoli drugo zdravilo povezan z višjim številom primerov fulminantne jetrne odpovedi, ki ni povezana s hepatitisom A ali B ali paracetamolom in zaradi katere je bila potrebna presaditev jeter. Vendar pa je pri nekaterih od teh evidentiranih primerov prišlo do zamenjave s sočasno boleznijo/hepatotoksičnimi zdravili, zato ni bilo mogoče ugotoviti jasne vzročne povezave z nimesulidom.

Ocena celokupnih postmarketinških podatkov, ki temeljijo na spontanem poročanju, ter kliničnih študij in epidemioloških podatkov, kaže, da je pri nimesulidu pogostost hudih neželenih jetrnih reakcij višja kot pri ostalih nesteroidnih protivnetnih zdravilih. Vendar pa pregled vseh predloženih podatkov ne glede na signal o resnih jetrnih neželenih reakcijah, ki ga je prijavila Irska, ne spreminja varnostnega profila nimesulida, ki je bil ugotovljen po izdaji prejšnjega mnenja CHMP.

CHMP je preučil profil nimesulida glede njegove gastrointestinalne toksičnosti v primerjavi z ostalimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in možne posledice prehoda na druga nesteroidna protivnetna zdravila z višjim gastrointestinalnim tveganjem. Oceno teh posledic so podprli s simulacijo potencialnih učinkov umika nimesulida s trga v Italiji. Simulacija je pokazala opazno zmanjšanje obsega hospitalizacije zaradi poškodb jeter, medtem ko se je izkazalo, da utegne obseg hospitalizacije zaradi gastrointestinalne toksičnosti narasti.

Glede na podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je do večine jetrnih obolenj (56 %) prišlo po dveh tednih zdravljenja, zato lahko s skrajšanjem obdobja zdravljenja na največ 15 dni omejimo tveganje za akutno poškodbo jeter.

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih dokazov je CHMP zaključil, da podatki ne podpirajo umika vseh dovoljenj za promet v Evropi.

CHMP se je strinjal, da so ukrepi za zmanjševanje tveganj, sprejeti ob zaključku prvega napotitvenega postopka, uspeli zajeziiti pojavnost večine resnih jetrnih poškodb. Pokazalo se je tudi, da je uporaba nimesulida ob strogem upoštevanju priporočil v informacijah o zdravilu enako učinkovit način za zmanjšanje jetrne toksičnosti. Cilj dodatnih omejitev v informacijah o zdravilu skupaj z omejitvijo trajanja zdravljenja in umikom iz prometa vseh pakiranj, ki vsebujejo več kot 30 enot, je, da poleg pogojev (glejte Dodatek IV) in prizadevanj nacionalnih pristojnih organov za izobraževanje in informiranje zdravnikov in bolnikov, še dodatno zmanjšajo omenjeno tveganje.

Pregled je bil zaključen z ugotovitvijo, da ni mogoče izključiti majhnega porasta absolutnega tveganja za hepatotoksične reakcije, povezane z nimesulidom, vendar pa skupno razmerje med tveganji in koristmi še dalje ostaja pozitivno.

V celoti gledano, ostaja razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo nimesulid, še dalje ugodno, zato se dovoljenja za promet z zdravili za sistemsko uporabo, ki vsebujejo nimesulid, lahko ohranijo pod pogojem, da se uvedejo naslednje omejitve:

- Odločitev, da se bolniku predpiše nimesulid, mora biti sprejeta na podlagi ocene celotnih tveganj za vsakega posameznega bolnika posebej.
- Najdaljše trajanje zdravljenja z nimesulidom je 15 dni. Zato je potrebno vsa pakiranja, ki vsebujejo več kot 30 enot, umakniti iz prometa in prepovedati njihovo uporabo.
- V Povzetek glavnih značilnosti zdravila in Navodilo za uporabo so bile vključene nove kontraindikacije in okrepljena opozorila z namenom omejiti izpostavljanje nimesulidu zgolj na tiste bolnike, pri katerih ne obstajajo dejavniki tveganja za jetrne reakcije.

Poleg tega so bili za ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom postavljeni naslednji pogoji:

- predložitev 6-mesečnih rednih poročil o varnosti zdravila (PSUR),
- izvedba retrospektivne študije, ki ji sledi prospektivna študija v centrih za presajanje organov,
- posodobitev načrta za obvladovanje tveganj,
- neposredno obveščanje zdravstvenih delavcev z dopisom '*Spoštovani zdravnik*'

PODLAGA ZA OHRANITEV DOVOLJENJ ZA PROMET IN SPREMEMBO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA TER NAVODILA ZA UPORABO

Po pregledu vseh razpoložljivih podatkov o jetrni toksičnosti je CHMP zaključil naslednje:

- Nimesulid je pokazal višjo pogostost hudih neželenih jetrnih reakcij, toda celokupni varnostni profil nimesulida ostaja nespremenjen.
- CHMP je preučil profil nimesulida glede njegove gastrointestinalne toksičnosti in možne posledice prehoda na druga nesteroidna protivnetna zdravila.
- Omejitev trajanja zdravljenja z nimesulidom na največ 15 dni utegne omejiti tveganje za akutno poškodbo jeter.

CHMP je priporočil ohranitev dovoljenj za promet za vsa zdravila, naštet v Dodatku I Odločbe, in spremembo vseh ustreznih poglavij Povzetka glavnih značilnosti zdravila in Navodila za uporabo za zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo nimesulid, kot je bilo opredeljeno v Dodatku III Odločbe v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom so opredeljeni v Dodatku IV te odločbe.