

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΝΙΜΕΣΟΥΛΙΔΗ (βλέπε Παράρτημα Ι)

Η νιμεσουλίδη είναι ένα μη στεροειδές αντι-φλεγμονώδες φάρμακο (NSAID), το οποίο διατίθεται μόνο με ιατρική συνταγή και κυκλοφορεί στην Ευρώπη από το 1985.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη κυκλοφορούν στο εμπόριο σε περισσότερες από 50 χώρες παγκοσμίως, ειδικότερα στην Ευρώπη και τη Νότια Αμερική.

Στην Ευρώπη, η νιμεσουλίδη έχει εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο σε 17 κράτη μέλη (Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Γαλλία, Ελλάδα, Ιταλία, Κύπρος, Λετονία, Πολωνία, Λιθουανία, Μάλτα, Ουγγαρία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία και Τσεχική Δημοκρατία).

Η νιμεσουλίδη αποτέλεσε το αντικείμενο παραπεμπτικών διαδικασιών του άρθρου 31 στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) το 2002, σε συνέχεια της αναστολής της κυκλοφορίας της στη Φινλανδία και στη συνέχεια στην Ισπανία λόγω ανησυχιών για ηπατοτοξικότητα. Η παραπομπή αυτή κατέληξε παρά τις διαφορετικές απόψεις της Φινλανδίας, της Ισπανίας και της Ιρλανδίας, στο ότι η εικόνα ως προς τη σχέση κινδύνου/ωφέλειας της νιμεσουλίδης για συστηματική χρήση παρέμεινε θετική, ενώ οι πληροφορίες προϊόντος υπόκεινται σε αναθεώρηση, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της μέγιστης χορηγούμενης από το στόμα δόσης σε 100 mg δύο φορές ημερησίως. Η απόφαση αυτή στηρίχθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή τον Απρίλιο 2004 και οι πληροφορίες του προϊόντος τροποποιήθηκαν ανάλογα ώστε να αντενδείκνυται η χρήση του σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και να περιλαμβάνονται προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας (με θανατηφόρα κρούσματα), ίκτερου και χολόστασης. Οι εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος εφαρμόστηκαν στα κράτη μέλη στα τέλη του 2004-αρχές του 2005.

Στις 15 Μαΐου 2007 κατόπιν νέων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια όσον αφορά κρούσματα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που σχετίζονται με την νιμεσουλίδη, ο Ιρλανδικός Οργανισμός Φαρμάκων ανέστειλε τις άδειες κυκλοφορίας για όλα τα συστηματικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη και διατίθενται στην Ιρλανδία. Ο Ιρλανδικός Οργανισμός Φαρμάκων ενημέρωσε τον ΕΜΕΑ, τα άλλα κράτη μέλη και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε.

Κατά την ολομέλεια του Μαΐου 2007, η CPMP έλαβε υπόψη της τα προκύπτοντα δεδομένα ασφαλείας από την Ιρλανδία σχετικά με τον κίνδυνο της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που συνδέεται με τη νιμεσουλίδη καθώς και διαθέσιμα δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και κατέληξε ότι τα στοιχεία ηπατοτοξικότητας σχετικά με τη νιμεσουλίδη πρέπει να επανεξεταστούν σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε.

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ), των στοιχείων φαρμακοεπαγρύπνησης που παρασχέθηκαν από τα κράτη μέλη, των στοιχείων που παρασχέθηκαν από τον ΕΜΕΑ και της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Η επανεξέταση αυτή επικεντρώθηκε στην ηπατική ασφάλεια της νιμεσουλίδης υπό το φως της σημαντικής ανησυχίας που απορρέει από τα ιρλανδικά δεδομένα στα πλαίσια του καθορισμένου πεδίου του άρθρου 107.

Οι ηπατολογικές ενδείξεις που παρουσιάστηκαν στην Ιρλανδία έδειξαν ότι η νιμεσουλίδη συνδεόταν με τις περισσότερες περιπτώσεις μη-Α μη –Β μη σχετιζόμενης με παρακεταμόλη οξείας ηπατικής ανεπάρκειας για τις οποίες απαιτείτο μεταμόσχευση ήπατος στην Ιρλανδία από οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, συγχέονται με συνακόλουθη νόσο/ηπατοτοξολογική αγωγή και δεν μπορεί να συναχθεί σαφής αιτιώδης συνάφεια με τη νιμεσουλίδη.

Γενικά, η αξιολόγηση των στοιχείων των αυθόρμητων συστημάτων αναφοράς μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, των κλινικών δοκιμών και των επιδημιολογικών δεδομένων καταδεικνύει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ηπατικών αντιδράσεων με τη νιμεσουλίδη σε σύγκριση

με άλλα NSAID (στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα). Ωστόσο, με εξαίρεση τις ενδείξεις σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών στην Ιρλανδία, η επανεξέταση των συνολικών δεδομένων που υποβλήθηκαν, δεν τροποποιεί την εικόνα ασφαλείας της νιμεσουλίδης όπως αποδείχθηκε κατόπιν προγενέστερης γνώμης της CHMP.

Η CHMP έλαβε υπόψη την εικόνα γαστρεντερικής τοξικότητας της νιμεσουλίδης σε σύγκριση με άλλα φάρμακα NSAID και τις πιθανές συνέπειες της αλλαγής σε άλλα NSAID με υψηλότερο γαστρεντερικό κίνδυνο. Η αξιολόγηση αυτών των συνεπειών στηρίχθηκε από την προσομοίωση του πιθανού αντικτύπου της απόσυρσης της νιμεσουλίδης στην Ιταλία. Η προσομοίωση αυτή έδειξε μια αξιοσημείωτη μείωση στη νοσηλεία λόγω ηπατικής βλάβης, ενώ η νοσηλεία λόγω γαστρεντερικής τοξικότητας μπορεί να παρουσιάσει αύξηση.

Τέλος, σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας, η πλειοψηφία των ηπατικών διαταραχών (56%) παρουσιάστηκαν μετά από αγωγή δύο εβδομάδων, και ως εκ τούτου η αγωγή διάρκειας όχι μεγαλύτερης των 15 ημερών ενδέχεται να περιορίσει τον κίνδυνο της οξείας ηπατικής βλάβης.

Η CHMP αφού έλαβε υπόψη της όλα τα διαθέσιμα τεκμηριωμένα στοιχεία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν συνηγορούν στην απόσυρση όλων των αδειών κυκλοφορίας στην Ευρώπη.

Η CHMP συμφώνησε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που υιοθετήθηκαν στο τέλος της πρώτης παραπομπής ήταν σε θέση να μειώσουν την εκδήλωση πιο σοβαρών ηπατικών βλαβών. Η χρήση της νιμεσουλίδης με αυστηρή τήρηση των συστάσεων των πληροφοριών του προϊόντος αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική στη μείωση της ηπατικής τοξικότητας. Οι συμπληρωματικοί περιορισμοί στις πληροφορίες του προϊόντος μαζί με τον περιορισμό της διάρκειας της αγωγής και την απόσυρση των μεγεθών συσκευασίας άνω των 30 μονάδων έχουν ως στόχο την ελαχιστοποίηση ανάλογων κινδύνων παράλληλα με τους όρους (βλέπε Παράρτημα IV) και την προσπάθεια των εθνικών αρμόδιων αρχών όσον αφορά στην εκπαίδευση και πληροφόρηση των συνταγογράφων και των ασθενών.

Μετά την επανεξέταση προκύπτει ότι μια μικρή αύξηση του απόλυτου κινδύνου για ηπατοτοξικές αντιδράσεις που συνδέονται με τη νιμεσουλίδη δεν μπορεί να αποκλειστεί, παρόλο που η συνολική σχέση ωφέλειας/κινδύνου παραμένει θετική.

Γενικά, η εικόνα σχέσης κινδύνου/ωφέλειας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική χρήση παραμένει ευνοϊκή και οι άδειες κυκλοφορίας για προϊόντα που περιέχουν νιμεσουλίδη για συστηματική χρήση πρέπει να διατηρηθούν με τους εξής περιορισμούς:

- Η απόφαση για συνταγογράφηση νιμεσουλίδης πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για κάθε μεμονωμένο ασθενή.
- Η μέγιστη διάρκεια αγωγής με νιμεσουλίδη είναι 15 ημέρες. Ως εκ τούτου οι συσκευασίες μεγέθους άνω των 30 μονάδων πρέπει να αποσυρθούν και να μην τους δοθεί άδεια κυκλοφορίας.
- Νέες αντενδείξεις και ενισχυμένες προειδοποιήσεις προστέθηκαν στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης προκειμένου να περιοριστεί η έκθεση της νιμεσουλίδης στους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για ηπατικές αντιδράσεις.

Επιπλέον, η διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας σχετίζεται με τους όρους που παρατίθενται παρακάτω:

- Υποβολή εξαμηνιαίων περιοδικών εκθέσεων ενημέρωσης για την ασφάλεια (PSUR)
- Πραγματοποίηση αναδρομικής μελέτης, ακολουθούμενης από διερευνητική μελέτη σε κέντρα μεταμόσχευσης
- Επικαιροποίηση σχεδίου διαχείρισης κινδύνων
- Πληροφόρηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, μέσω επιστολής «άμεσης επικοινωνίας με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας»

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η CHMP, αφού επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ηπατοτοξικότητα, κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα.

- Η νιμεσουλίδη έδειξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ηπατικών αντιδράσεων αλλά η συνολική εικόνα ασφάλειας της νιμεσουλίδης δεν άλλαξε.
- Η CHMP έλαβε υπόψη την εικόνα γαστρεντερικής τοξικότητας της νιμεσουλίδης και τις πιθανές συνέπειες της αλλαγής σε άλλα NSAID.
- Ο περιορισμός της διάρκειας αγωγής νιμεσουλίδης σε χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 15 ημερών ενδέχεται να περιορίσει τον κίνδυνο της οξείας ηπατικής βλάβης.

Η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της απόφασης και την τροποποίηση των σχετικών κεφαλαίων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης των συστηματικών φαρμακοτεχνικών μορφών της νιμεσουλίδης που παρατίθενται στο παράρτημα III της απόφασης, σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Οι όροι χορήγησης άδειας κυκλοφορίας προσδιορίζονται στο παράρτημα IV της απόφασης.