

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO UTRZYMANIA POZWOLENIA NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU I ZMIAN W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU  
LECZNICZEGO ORAZ ULOTCE DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH NIMESULID (zob. Aneks I)

Nimesulid jest niesterydowym lekiem przeciwzapaleniowym (NSAID), dostępnym wyłącznie na receptę i dopuszczonym do obrotu w Europie od 1985 r.

Produkty lecznicze zawierające nimesulid są obecnie dopuszczone do obrotu w ponad 50 krajach na całym świecie, zwłaszcza w Europie i Ameryce Południowej.

W Europie, nimesulid posiada pozwolenie krajowe w 17 państwach członkowskich (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Cypr, Francja, Grecja, Węgry, Włochy, Łotwa, Litwa, Malta, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja i Słowenia).

Nimesulid był przedmiotem procedury arbitrażu CHMP na podstawie art. 31 w 2002 r., w następstwie krajowego zawieszenia jego pozwolenia w Finlandii, a następnie w Hiszpanii, spowodowanych wątpliwościami odnośnie do hepatotoksyczności. W wyniku procedury arbitrażu, z rozbieżnym stanowiskiem zgłoszonym przez Finlandię, Hiszpanię i Irlandię, zdecydowano, że stosunek korzyści do ryzyka dla nimesulidu podawanego regularnie pozostawał pozytywny, pod warunkiem dokonania zmian w informacji o produkcie, tak by zawierała ona ograniczenie maksymalnej dawki doustnej do 100 mg podawanych dwa razy na dobę. Komisja Europejska zatwierdziła tę decyzję w kwietniu 2004 r., a do informacji o produkcie wniesiono następnie zmiany odnośnie do przeciwwskazań do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, oraz ostrzeżenia dotyczące ryzyka wirusowego zapalenia wątroby, nadostrego wirusowego zapalenia wątroby (w tym przypadków zgonu), żółtaczk i cholestazy. Ujednolicona informacja o produkcie zaczęła obowiązywać w państwach członkowskich pod koniec 2004 r. – na początku 2005 r.

W dniu 15 maja 2007 r., w następstwie nowych informacji o bezpieczeństwie dotyczących przypadków zgonów z przyczyny nadostrego wirusowego zapalenia wątroby związanego z nimesulidem, irlandzka Izba Lekarska zawiesiła krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich dostępnych w Irlandii produktów leczniczych zawierających nimesulid. Irlandzka Izba Lekarska poinformowała o tym EMEA, inne państwa członkowskie oraz podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 107 ust. 2 zmienionej dyrektywy 2001/83/WE.

Podczas posiedzenia plenarnego w maju 2007 r. CHMP rozpatrzył zgłoszone przez Irlandię nowe dane o bezpieczeństwie odnoszące się do ryzyka zgonów w następstwie nadostrego wirusowego zapalenia wątroby związanego z nimesulidem, oraz dane dostępne na podstawie ogólnie dostępnej literatury, i postanowił, że należy dokonać przeglądu danych dotyczących hepatotoksyczności nimesulidu, zgodnie z art. 107 ust. 2 zmienionej dyrektywy 2001/83/WE.

CHMP dokonał przeglądu przedstawionych danych, wraz z odpowiedziami podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH), danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii przedstawionych przez państwa członkowskie, danych przedstawionych przez EMEA oraz dostępnej literatury. Głównym celem przeglądu było bezpieczeństwo nimesulidu w świetle poważnych wątpliwości wynikających z danych przedstawionych przez Irlandię, w zakresie określonym w art. 107.

Zgłoszone w Irlandii sygnały odnośnie do hepatotoksyczności wykazały, że nimesulid był powiązany z większą liczbą zgonów w następstwie nadostrego wirusowego zapalenia wątroby związanego nie z A, nie z B i nie z paracetamolem, wymagającego przeszczepu wątroby, w Irlandii w stopniu większym, niż jakiegokolwiek inne produkty lecznicze. Niektóre ze zgłoszonych przypadków były jednakże także następstwem choroby towarzyszącej/leku hepatotoksycznego, i nie można było stwierdzić wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z nimesulidem.

Ocena wszystkich spontanicznie zgłaszanych danych po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, badań klinicznych, danych epidemiologicznych, wskazuje na większą częstotliwość objawów

hepatotoksycznych związanych z nimesulidem, w porównaniu z innymi produktami NSAID. Jednakże, z wyjątkiem doniesień z Irlandii o poważnych objawach niepożądanych dotyczących wątroby, przegląd wszystkich przedstawionych danych nie zmienia profilu bezpieczeństwa nimesulidu, zgodnie z ustaleniami zawartymi w poprzedniej opinii CHMP.

CHMP rozpatrzył profil toksyczności żołądkowo-jelitowej nimesulidu w porównaniu z innymi produktami NSAID, oraz potencjalne następstwa zastąpienia go innymi produktami NSAID o wyższym zagrożeniu dla żołądka i jelit. Ocenie tych następstw towarzyszyła symulacja potencjalnego wpływu wycofania nimesulidu we Włoszech. Symulacja wykazała znaczne zmniejszenie liczby hospitalizacji w następstwie zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy możliwy byłby wzrost liczby hospitalizacji w wyniku toksyczności żołądkowo-jelitowej.

*Wreszcie, zgodnie z danymi przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny, większość przypadków zaburzeń czynności wątroby (56%) wystąpiła w okresie dwóch tygodni po leczeniu, tak więc okres leczenia nieprzekraczający 15 dni może ograniczać ryzyko ostrego zaburzenia czynności wątroby.*

*Po rozpatrzeniu wszystkich dostępnych dowodów CHMP uznał, że z danych nie wynikała konieczność zawieszenia wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w Europie.*

*CHMP zgodził się, że środki mające na celu minimalizację ryzyka, przyjęte pod koniec pierwszej procedury arbitrażu, powinny obejmować częstość występowania najpoważniejszych schorzeń wątroby. Wykazano, że stosowanie nimesulidu ściśle zgodnie ze wskazaniem zawartym w informacji o produkcie było równie skuteczne w zmniejszaniu toksyczności wątroby. Dodatkowe ograniczenia dotyczące informacji o produkcie, wraz z ograniczeniem długości okresu leczenia i wycofania opakowań zawierających więcej niż 30 jednostek, mają na celu dalsze zmniejszenie ryzyka, tak samo jak warunki (zob. Aneks IV) i działania właściwych władz krajowych w zakresie uświadamiania i informowania zarówno lekarzy, jak i pacjentów.*

W przeglądzie stwierdzono, że nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu absolutnego ryzyka reakcji hepatotoksycznych związanych z nimesulidem, choć ogólny stosunek korzyści do ryzyka jest nadal pozytywny.

Ogólnie, stosunek korzyści do ryzyka systematycznie stosowanych produktów leczniczych zawierających nimesulid pozostaje pozytywny, a pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla systematycznie stosowanych produktów zawierających nimesulid zostają utrzymane, wraz z następującymi ograniczeniami:

- Decyzję o przepisaniu nimesulidu należy podejmować w oparciu o ocenę wszystkich zagrożeń dla poszczególnych pacjentów.
- Maksymalny okres leczenia nimesulidem wynosi 15 dni. Z tej przyczyny należy wycofać opakowania zawierające więcej niż 30 jednostek, a ich dystrybucja nie jest dozwolona.
- Do Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dla pacjenta należy wprowadzić nowe przeciwwskazania i zastrzeżone ostrzeżenia, w celu ograniczenia ekspozycji nimesulidu u pacjentów, u których nie występują czynniki ryzyka dla reakcji ze strony wątroby.

Ponadto utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest związane z następującymi warunkami:

- przedstawianie raportów PSUR co 6 miesięcy;
- wdrożenie retrospektywnego badania, oraz następującego po nim badania perspektywnego w ośrodkach transplantacyjnych;
- aktualizacja planu zarządzania ryzykiem;
- informacja dla pracowników służby zdrowia, w formie pisma „Bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia”.

## **PODSTAWY DO UTRZYMANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I ZMIAN W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ ULOTCE DLA PACJENTA**

Uwzględniając wszystkie dostępne dane dotyczące hepatotoksyczności CHMP postanowił, co następuje:

- Nimesulid wykazał większą częstotliwość występowania poważnych objawów niepożądanych ze strony wątroby, lecz ogólny profil bezpieczeństwa dla nimesulidu nie ulega zmianie.
- CHMP rozpatrzył profil toksyczności żołądkowo-jelitowej nimesulidu i ewentualne następstwa zastąpienia go innymi produktami NSAID.
- Ograniczenie leczenia nimesulidem do 15 dni może zmniejszać ryzyko ostrej niewydolności wątroby.

CHMP zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I do decyzji oraz dokonanie zmian w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dla pacjenta dla regularnych dawek nimesulidu, jak wyszczególniono w Aneksie III do decyzji, zgodnie z art. 107 ust. 2 zmienionej dyrektywy 2001/83/WE. Warunki pozwolenia na dopuszczenie od obrotu określono w Aneksie IV do niniejszej decyzji.