

Bilag II

**Faglige konklusioner og begrundelser for ændringer af produktresumé
og indlægsseddel fremlagt af EMA**

Faglige konklusioner

Samlet resumé af den faglige vurdering af lægemidler til systemisk brug, som indeholder nimesulid (se bilag I)

Nimesulid er et non-steroidt, antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med foretrukken COX-2-hæmning, som har været godkendt i Europa siden 1985. Det er indiceret som andetvalgsbehandling af akut smerte, symptomatisk behandling af smertefuld osteoarthritis og primær dysmenoré. Den anbefalede dosis er 100 mg to gange dagligt, og behandlingsvarigheden er maks. 15 dage. Det anbefales at anvende den kortest mulige behandlingsvarighed for at minimere forekomsten af bivirkninger.

Nimesulid var i 2002 omfattet af en procedure, der blev indbragt for Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) i henhold til artikel 31, efter nationale suspenderinger af markedsføringstilladelseerne for lægemidler, som indeholder nimesulid, i Finland og derefter i Spanien på grund af betænkeligheder med hensyn til hepatotoksicitet.

Ud fra en gennemgang af alle de data, der var tilgængelige på daværende tidspunkt, blev det konkluderet, at forekomsten af leverreaktioner, der blev forbundet med nimesulidbehandlingen, var lidt højere ved sammenligning med andre NSAID'er, men at der ikke var en forhøjet forekomst af alvorlige leverreaktioner. Det blev konkluderet, at risk-benefit-forholdet for lægemidlet forblev positivt efter ændringer i markedsføringstilladelseerne, herunder indførelsen af begrænsninger for en sikker brug af produktet.

Der blev indført begrænsninger i form af en maksimumsdosis på 100 mg to gange dagligt (herunder en tilbagetrækning af markedsføringstilladelseerne for 200 mg), begrænsninger af de terapeutiske indikationer til de tre ovennævnte samt advarsler, forsigtighedsregler og kontraindikationer. Denne procedure for henvisning af sager blev afsluttet i 2004 (Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 26. april 2004), og produktinformationen blev efterfølgende opdateret.

I maj 2007 efter nye oplysninger om sager med fulminant leversvigt, der blev forbundet med brugen af nimesulid, suspendede Irland markedsføringstilladelseerne for alle systemiske lægemidler, der indeholdt nimesulid, og der blev indledt en procedure i henhold til artikel 107.

De indberettede sager viste, at der i Irland var en forbindelse med fulminant leversvigt, som ikke skyldtes hepatitis A, hepatitis B eller paracetamol, som krævede en levertransplantation. Denne forbindelse var højere med nimesulid end med noget andet lægemiddel. I nogle af disse tilfælde opstod der tvivl pga. samtidig sygdom/hepatotoksiske lægemidler, og det kunne ikke konkluderes, at der forelå en klar årsagssammenhæng med nimesulid. Det blev bemærket, at størstedelen af leversygdommene (56 %) opstod efter to ugers behandling. Generelt og ud fra en gennemgang af alle indberettede data blev det konkluderet, at der ikke kunne udelukkes en svag stigning i den absolutte risiko for hepatotoksiske reaktioner, herunder alvorlige leverreaktioner, som var forbundet med nimesulidbehandlingen.

Under denne gennemgang blev der taget højde for de begrænsede oplysninger om nimesulids gastrointestinale sikkerhedsprofil sammenlignet med andre NSAID'er og de mulige konsekvenser ved at skifte til andre NSAID'er med en højere risiko for gastrointestinal toksicitet. I lyset af usikkerhederne, hvad angår omfanget og determinanterne for mulige nimesulidinducerede skader, blev risk-benefit-forholdet betragtet som værende positivt efter ændringer af produktinformationen og betingelserne for markedsføringstilladelseerne for alle produkter, der indeholder nimesulid, til systemisk brug.

Hvis det endvidere tages i betragtning, at gennemgangen og vurderingen af de tilgængelige data for nimesulid i henhold til artikel 107 fokuserede på nimesulids hepatiske sikkerhed, og at der kun blev medtaget begrænsede oplysninger om nimesulids gastrointestinale toksicitetsprofil, blev det konstateret, at der skulle foretages en komplet risk-benefit-vurdering i henhold til en artikel 31-procedure, hvor risiciene ved nimesulid skulle vejes op mod den gastrointestinale risiko ved andre NSAID'er.

De øvrige målinger skulle være med til at minimere de risici, der er forbundet med brugen af nimesulid, mens der ventes på den komplette risk-benefit-vurdering i henhold til artikel 31-proceduren.

Den 19. januar 2010 iværksatte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som anmodede CHMP om at afgive udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for lægemidler, der indeholder nimesulid, bør opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage.

CHMP gennemgik de oplysninger, der blev forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne fra kliniske og ikke-kliniske undersøgelser, epidemiologiske undersøgelser og spontane indberetninger.

Lægemidler til systemisk brug, der indeholder nimesulid, er i øjeblikket godkendt som receptpligtig medicin i 17 medlemsstater og markedsført i 15 medlemsstater: Bulgarien, Tjekkiet, Cypern, Frankrig, Grækenland, Ungarn, Italien, Letland, Litauen, Malta, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet og Slovenien. Patienteksponeringen er faldet de seneste år pga. resultaterne af de forrige vurderinger i henhold til artikel 31 og artikel 107. Generelt blev den højeste eksponering set i Italien, Polen, Frankrig og Grækenland. I de øvrige medlemsstater synes eksponeringen at være relativt stabil set over tid.

Virkning

Virningen af nimesulid til behandling af smerte, der skyldes en række inflammatoriske og smertefulde lidelser, er hovedsagelig blevet påvist i undersøgelser af kort varighed (op til fire uger) med et begrænset antal patienter. Selvom nogle resultater fra kliniske undersøgelser tyder på, at brugen af nimesulid er forbundet med en hurtig analgesisk virkning i forhold til andre NSAID'er, er den kliniske relevans af de målte forskelle i starttidspunktet for smertelindring tvivlsom.

På baggrund af de tilgængelige data konkluderes det, at nimesulids dokumenterede virkning i kortvarige kliniske undersøgelser er i overensstemmelse med indikationen for, at lægemidlet kun må anvendes kortvarigt (dvs. maks. 15 dages behandling). Denne begrænsning blev tidligere indført for at minimere risiciene for hepatotoksicitet. Der er ikke påvist nogen utvetydige og klinisk signifikante fordele i forhold til andre NSAID'er, og udvalget anser derfor, at nimesulids virkning ligner den virkning, der ses ved andre NSAID'er på markedet.

Sikkerhed

Nimesulid er forbundet med en øget risiko for hepatotoksicitet i forhold til, hvis lægemidlet aldrig har været brugt eller har været brugt tidligere. I forlængelse af gennemgangen af alle tilgængelige data blev det generelt konkluderet, at nimesulid har den ringeste hepatotoksiske sikkerhedsprofil, hvad angår alvorlige leverskader, som kræver transplantation, samt hospitalisering på grund af leverskader, i forhold til diclofenac og naproxen. Den hepatotoksiske profil i forhold til ibuprofen varierer fra ringe i spontane indberetninger til sammenlignelige i forbindelse med hospitalisering på grund af leverskader, eller til lidt bedre, hvad angår alvorlige leverskader der kræver transplantation.

Den absolutte risiko for akut leversvigt, der er indiceret til transplantation, er 5,64 [2,43-11,11] pr. million personår og 5,90 pr. milliard definerede dagsdoser (DDDs). Den absolutte risiko for indlæggelse på hospital med hepatotoksicitet er ca. 30-35 pr. 100.000 personår, og den absolutte risiko for abnorme leverfunktionstest er ca. 1 %.

Hepatotoksicitet, der er opstået på grund af nimesulid, blev tidligere vurderet i henhold til en artikel 107-procedure efter nye oplysninger om sager med fulminant leversvigt, der blev forbundet med brugen af nimesulid, i Irland og den efterfølgende suspension af markedsføringstilladelserne for nimesulid i den pågældende medlemsstat. På det tidspunkt forekom omfanget af den øgede risiko for alvorlige hepatiske bivirkninger med nimesulid i forhold til andre NSAID'er, som blev observeret i spontane indberetninger, kliniske og epidemiologiske undersøgelser, lille, med undtagelse af de signaler, der kom fra Irland. Ud over dette blev resultaterne af SALT-undersøgelsen offentliggjort. I den henseende udgjorde SALT-undersøgelsen en vigtig datakilde, som skulle give yderligere indsigt. SALT-undersøgelsen påpegede, som diskuteret i evalueringsrapporten, en række begrænsninger, f.eks. et lille antal identificerede sager, at alle alvorlige tilfælde var akut leversvigt, og at konfidensintervallerne var meget løse. Alt dette betød, at resultaterne ikke var fyldestgørende. SALT-undersøgelsen bekræftede imidlertid det signal, der blev observeret i Irland, som ikke var observeret i noget andet land, der deltog i undersøgelsen. Dette signal kunne muligvis skyldes miljømæssige, genetiske faktorer, og signalet mangler stadig en forklaring.

De foreliggende oplysninger, herunder en ny epidemiologisk undersøgelse (FVG GI-undersøgelsen) bekræfter, at alle NSAID'er kan inducere skade på den gastroduodenale slimhinde og øge risikoen for komplikationer i det øvre gastrointestinale system (UGIC). Risikoen for gastrointestinale komplikationer på grund af nimesulid er lavere end risikoen ved ketorolac, piroxicam, indomethacin og azopropazon, men det er ikke påvist, at risikoen konsekvent adskiller sig fra andre NSAID'er som celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac, sulindac og meloxicam. Det skal imidlertid bemærkes, at der ikke foreligger nogen direkte sammenligninger, og at konfidensintervallerne overlapper i betragtelig grad.

Generelt anses nimesulids gastrointestinale toksicitet for at være sammenlignelig med andre NSAID'er på markedet. Ved en kombination af både leverskader og gastrointestinal toksicitet

placerer nimesulid sig i mellemklassen i forhold til de andre NSAID'er. Det er påvist, at sikkerhedsprofilen for nimesulid, hvad angår risikoen for hepatotoksicitet og gastrointestinal toksicitet, er ringere end andre NSAID'er som diclofenac og naproxen.

Der er ikke opstået nye sikkerhedsproblemer, når det gælder kardiovaskulære sygdomme eller sikkerheden for nyrer, hud, immun- og nervesystem ud fra de data, der er indberettet under denne gennemgang. Det ser ud til, at nimesulids risikoprofil ikke er bedre end andre NSAID'er, hvad angår risiko for kardiovaskulære sygdomme. Dataene tyder på, at sikkerheden for nyrer i forbindelse med nimesulid er sammenlignelig med andre NSAID'er, eller lidt bedre, hvad angår sikkerheden for hud, immun- og nervesystem.

Risk-benefit-forhold

Nimesulids virkning er dokumenteret i kortvarige kliniske undersøgelser, som er i overensstemmelse med indikationen for, at lægemidlet kun må anvendes kortvarigt (dvs. maks. 15 dages behandling). Denne begrænsning blev tidligere indført for at minimere risiciene for hepatotoksicitet. Generelt er nimesulid mindst lige så effektiv som andre NSAID'er, som anvendes til indikationer på kortvarig smertebehandling.

Der er en øget risiko for hepatotoksicitet forbundet med nimesulid, og der hersker stadig usikkerhed omkring omfanget af denne risiko. Det bemærkes, at 23 % af de indberettede hepatiske tilfælde, som skyldtes nimesulid, omfattede patienter, der blev behandlet for flere kroniske indikationer. Derfor konkluderede udvalget, at brugen af nimesulid skal begrænses udelukkende til akutte tilstande, dvs. behandling af akut smerte og primær dysmenoré. Set i lyset af den risiko, der findes ved kronisk brug til behandling af osteoarthritis, og set i lyset af tilstræbelsen på yderligere at minimere de risici, der er forbundet med nimesulid, konkluderede CHMP, at nimesulid ikke længere har et gunstigt risk-benefit-forhold i forbindelse med denne indikation.

Begrundelser for ændring af produktresumé og indlægsseddel

ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF for lægemidler til systemisk brug, der indeholder nimesulid.
- Udvalget vurderede alle de tilgængelige indsendte data om sikkerheden og virkningen af lægemidler til systemisk brug, der indeholder nimesulid.
- Udvalget vurderede, at der er påvist en klinisk virkning af lægemidler til systemisk brug, der indeholder nimesulid, i indikationerne på kortvarig behandling. Der er ikke påvist nogen utvetydige og klinisk signifikante fordele i forhold til andre NSAID'er, og udvalget anser derfor, at nimesulids virkning ligner den virkning, der ses ved andre NSAID'er på markedet.
- Udvalget vurderede, at nimesulids overordnede gastrointestinale toksicitet er sammenlignelig med andre NSAID'er, men at nimesulid er forbundet med en øget risiko for hepatotoksicitet. Den kombinerede sikkerhedsprofil for nimesulid, hvad angår risikoen for hepatotoksicitet og gastrointestinal toksicitet, er ringere end nogle andre NSAID'er som diclofenac og naproxen. Desuden førte begrænsningerne af de aktuelt foreliggende data til usikkerheder i forhold til hepatotoksicitet, og der er stadig bekymringer – særligt i forhold til langvarig brug af nimesulid.
- Udvalget vurderede, at brugen af nimesulid skal begrænses til akutte tilstande, dvs. behandling af akutte smerter og primær dysmenoré. Dette skal ses i lyset af begrænsningen om, at behandlingen maksimalt må vare i 15 dage for at minimere risikoen for hepatotoksicitet, og i lyset af bestræbelserne på yderligere at minimere de risici, der er forbundet med nimesulid.
- Ud fra ovenstående vurderede udvalget, at der er en risiko ved kronisk brug af nimesulid til "symptomatisk behandling af smertefuld osteoarthritis". Desuden blev det konkluderet, at risk-benefit-forholdet for lægemidler til systemisk brug, der indeholder nimesulid, ikke længere er gunstigt i forbindelse med denne indikation.

Derfor anbefalede CHMP en ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse til lægemidler til systemisk brug, der indeholder nimesulid, nævnt i bilag I, i henhold til de betingelser, der er angivet i bilag IV, og for hvilke ændringerne af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III.