

Liite II

EMAn esittämät tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee systeemisesti käytettävien nimesulidia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Nimesulidi on ei-steroidinen tulehduskipulääke (NSAID), joka vaikuttaa suotuisasti COX-2:n estoon ja joka on ollut hyväksytty Euroopassa vuodesta 1985 lähtien. Sen käyttöaiheena on toissijainen akuutin (lyhytaikaisen) kivun hoito, kivuliaan osteoartriitin (nivelrikon) oireenmukainen hoito ja primaarisen dysmenorrean (kuukautiskipujen) hoito. Suositeltu annos on 100 mg kahdesti päivässä, hoidon enimmäiskesto on 15 päivää ja sivuvaikutusten vähentämiseksi hoitoa on käytettävä mahdollisimman lyhytaikaisesti.

Nimesulidista tehtiin CHMP:lle 31 artiklan nojalla lausuntopyyntö vuonna 2002 sen jälkeen, kun nimesulidia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupa oli peruttu kansallisesti Suomessa ja myöhemmin Espanjassa maksatoksisuutta koskevien epäilyjen vuoksi.

Silloin saatavilla olevien tietojen perusteella todettiin, että nimesulidihoitoon liittyviä maksareaktioita esiintyi hieman enemmän kuin muiden tulehduslääkkeiden käytön yhteydessä, mutta vakavien maksareaktioiden määrä ei ollut noussut. Johtopäätöksenä oli, että hyöty-riskisuhde säilyy edelleen myönteisenä, kunhan myyntilupiin tehtäisiin joitakin muutoksia, joihin sisältyy tuotteiden turvallista käyttöä koskevien rajoitusten lisääminen.

Enimmäisannokseksi rajoitettiin 100 mg kahdesti päivässä (200 mg:n annos poistettiin myyntiluvista) ja käyttöaiheet rajattiin kolmeen edellä mainittuun, minkä ohella lisättiin varoituksia, käyttöön liittyviä varotoimia ja vasta-aiheita. Lausuntopyyntömenettely päättyi vuonna 2004 (Euroopan komissio antoi päätöksen 26. huhtikuuta 2004), ja tuotetiedot päivitettiin tämän jälkeen.

Kun nimesulidiin liittyvistä äkillisistä maksan vajaatoimintatapauksista oli saatu uusia tietoja, Irlanti perui kaikkien nimesulidia sisältävien systeemisten lääkevalmisteiden myyntiluvat toukokuussa 2007, ja 107 artiklan mukainen menettely käynnistettiin.

Ilmoitetut tapaukset osoittivat, että Irlannissa muihin lääkevalmisteisiin verrattuna nimesulidin käyttöön liittyi enemmän sellaisia maksansiirtoon johtaneita maksan äkillisiä toimintahäiriötapauksia, jotka eivät liittyneet A- tai B-hepatiittiin tai parasetamoliin. Joihinkin näihin tapauksiin liittyi muita samanaikaisia sairauksia tai maksatoksinen lääkitys, eikä selkeää johtopäätöstä yhteydestä nimesulidiin voitu tehdä. Valtaosan maksan toimintahäiriöistä (56 %) todettiin ilmenneen kahden viikon hoidon jälkeen. Yleisesti ja toimitettujen tietojen perusteella todettiin, ettei nimesulidiin liittyvää maksatoksisten reaktioiden (vaikeat maksareaktiot mukaan lukien) absoluuttisen riskin vähäistä lisääntymistä voitu sulkea pois.

Arvioinnin yhteydessä tarkasteltiin rajallisia tietoja nimesulidin maha-suolikanavatoksisuuden profiilista muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna sekä mahdollisia seurauksia vaihtamisesta toiseen maha-suolikanavan suuremman toksisuusriskin tulehduskipulääkkeeseen. Koska nimesulidin mahdollisesti aiheuttamien haittojen laajuudesta ja vaikuttavista tekijöistä ei ollut varmuutta, nimesulidia sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta pidettiin myönteisenä, kunhan tuotetietoihin ja myyntilupien ehtoihin tehtäisiin joitakin muutoksia.

Ottaen huomioon, että 107 artiklan mukaisessa nimesulidista käytettävissä olevien tietojen tarkastelussa ja arvioinnissa keskityttiin nimesulidin turvallisuuteen maksavaikutusten kannalta ja että tarkastelun kohteena oli vain rajallinen määrä nimesulidin maha-suolikanavatoksisuuteen liittyviä tietoja, sovittiin lisäksi, että tarpeen olisi myös 31 artiklan mukaisesti kokonaisvaltainen hyötyjen ja riskien arviointi, jossa nimesulidin riskejä punnittaisiin rinnakkain muiden tulehduskipulääkkeiden maha-suolikanavariskien kanssa.

Lisätoimilla oli tarkoitus vähentää nimesulidin käyttöön liittyviä riskejä 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön täydellisen hyöty-riskisuhteen arvioinnin valmistumista odottaessa.

Euroopan komissio esitti 19. tammikuuta 2010 CHMP:lle direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti lausuntopyynnön siitä, pitäisikö nimesulidia sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden myyntiluvat pitää voimassa, pitäisikö niitä muuttaa, vai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

CHMP arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamien kliinisten ja ei-kliinisten tutkimusten, epidemiologisten tutkimusten ja spontaanien ilmoitusten tiedot.

Nimesulidia sisältäville systeemisesti käytettäville, vain lääkemääräyksellä saataville lääkevalmisteille on tällä hetkellä myyntiluvat 17 jäsenvaltiossa ja niitä myydään 15 jäsenvaltiossa (Bulgaria, Italia, Kreikka, Kypros, Latvia, Liettua, Malta, Puola, Portugali, Ranska, Romania, Slovakia, Slovenia, Tšekki ja Unkari). Potilaiden altistuminen on viime vuosina vähentynyt aiempien 31 ja 107 artiklan mukaisten menettelyjen tulosten perusteella. Altistuminen on suurinta Italiassa, Kreikassa, Puolassa ja Ranskassa. Muissa jäsenvaltioissa altistuminen näyttää pysyneen melko vakaana.

Teho

Nimesulidin teho vaikeaan tulehdukseen ja kivuliaaseen sairauteen liittyvän kivun hoidossa on osoitettu etupäässä lyhytaikaisissa (korkeintaan neljän viikon kestoissa) tutkimuksissa, joissa potilaiden määrä on ollut rajallinen. Vaikka kliinisten tutkimusten jotkin tulokset osoittavat nimesulidin kipua lievittävän vaikutuksen alkavan nopeasti muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna, kivun lievittymisen alkamisessa mitattujen erojen kliininen merkitys on kyseenalainen.

Käytettävissä olevien tietojen pohjalta voidaan todeta, että nimesulidin todistettu teho lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on yhdenmukainen maksatoksisuuden riskin vähentämiseksi aiemmin lyhytaikaiseksi rajoitetun käyttöaiheen kanssa (enintään 15 päivän hoitajakso). Yksiselitteistä ja kliinisesti merkitsevää etua muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna ei ole osoitettu, ja siksi komitea totesi nimesulidin tehon olevan samankaltainen muiden saatavilla olevien tulehduskipulääkkeiden kanssa.

Turvallisuus

Nimesulidiin liittyy kohonnut maksatoksisuuden riski verrattuna henkilöihin, jotka eivät käytä tai ovat aiemmin käyttäneet lääkevalmistetta. Lisäksi käytettävissä olevien tietojen perusteella voidaan yleisesti todeta, että nimesulidilla näyttää olevan huonoin maksatoksisuuden turvallisuusprofiili diklofenakiin ja naprokseeniin verrattuna, sekä elinsiirtoa vaativan vakavan maksavaurion että sairaalahoitoa edellyttävän maksavaurion kannalta katsottuna. Ibuprofeeniin verrattaessa maksatoksisuusprofiili vaihtelee spontaanien ilmoitusten huonosta profiilista sairaalahoitoja aiheuttaneiden maksavaurioiden samantarvoiseen ja elinsiirtoja vaatineiden maksavaurioiden hieman parempaan profiiliin.

Maksan akuutin vajaatoiminnan aiheuttaman elinsiirron absoluuttinen riski on 5,64 [2,43–11,11] miljoonaa henkilövuotta kohti ja 5,90 miljardia päivittäistä lääkeannosta kohti. Maksatoksisuuden vuoksi sairaalahoitoon joutumisen absoluuttinen riski on noin 30–35 sataatuhatta henkilövuotta kohti ja maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten absoluuttinen riski on noin 1 %. Nimesulidin maksatoksisuutta arvioitiin aiemmin 107 artiklan mukaisessa menettelyssä, johon ryhdyttiin Irlannissa lääkkeen käyttöön liittyvistä äkillisistä maksan vajaatoimintatapauksista saatujen uusien tietojen ja sen seurauksena kyseisessä jäsenvaltiossa toteutetun nimesulidin myyntilupien perumisen vuoksi. Sillä hetkellä nimesulidiin liittyvien maksaan kohdistuvien vaikeiden haittavaikutusten kohonneen riskin merkitystä pidettiin spontaanien ilmoitusten sekä kliinisten ja epidemiologisten tutkimusten perusteella muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna vähäisenä Irlannin esittämiä maksatoksisuuden merkkejä lukuun ottamatta. Lisäksi saatiin käyttöön SALT-tutkimuksen tulokset. SALT-tutkimus oli avaintekijä uusien näkemysten saannille. Kuten arviointilausunnossa todetaan, SALT-tutkimus sisälsi useita rajoituksia, joita olivat tunnistettujen tapausten pieni määrä, se tosiseikka, että kaikki vakavat tapaukset olivat äkillisiä maksan vajaatoimintatapauksia, sekä tuloksia heikentävät leveät luottamusvälit. SALT-tutkimuksen tulokset kuitenkin vahvistivat Irlannissa havaitut maksatoksisuuden merkit, joita ei esiintynyt tutkimuksen muissa maissa. Ilmiö saattaa johtua ympäristöön tai perimään liittyvistä tekijöistä, eikä sille ole vielä löydetty selitystä.

Käytettävissä olevat tiedot, uusi epidemiologinen tutkimus (FVG GI -tutkimus) mukaan lukien, vahvistavat, että kaikki tulehduskipulääkkeet saattavat vaurioittaa maha- ja pohjukaissuolen limakalvoa ja lisätä ylempään maha-suolikanavan komplikaatioiden riskiä. Nimesulidin aiheuttama maha-suolikanavan komplikaatioiden riski on pienempi kuin ketorolaakin, piroksikaamin, indometasiinin ja atsopropatsonin, mutta sen ei ole osoitettu olevan yhdenmukaisesti muista tulehduskipulääkkeistä (selekoksibi, ibuprofeeni, naprokseeni, ketoprofeeni, diklofenaakki, sulindaakki ja meloksikaami) poikkeava. On kuitenkin huomattava, että suoria vertailuja ei ole käytettävissä ja luottamusvälit ovat merkittävästi päällekkäisiä.

Yleisesti ottaen nimesulidin maha-suolikanavatoksisuutta voidaan pitää samankaltaisena kuin muiden saatavilla olevien tulehduskipulääkkeiden. Kun maksavauriot ja maha-suolikanavatoksisuus yhdistetään, nimesulidi sijoittuu keskitasolle muihin tulehduskipulääkkeisiin nähden. Maksatoksisuuden ja maha-suolikanavatoksisuuden kannalta nimesulidin turvallisuusprofiilin on

osoitettu olevan huonompi kuin vaihtoehtoisten tulehduskipulääkkeiden, kuten diklofenaakin ja naprokseenin.

Toimitettujen tietojen pohjalta ei arvioinnin yhteydessä ilmennyt uusia sydämeen ja verisuoniin, munuaisten toimintaan, ihoon, immunologiseen järjestelmään tai hermostoon liittyviä turvallisuusongelmia. Sydän- ja verisuonivaikutusten osalta nimesulidin riskiprofiili ei ole parempi kuin muiden tulehduskipulääkkeiden. Tiedot osoittavat, että nimesulidin turvallisuus munuaisvaikutusten kannalta on verrattavissa muihin tulehduskipulääkkeisiin ja samankaltainen tai hieman suotuisampi ihon, immunologisen järjestelmän ja hermoston kannalta.

Hyöty-riskisuhde

Nimesulidin teho on osoitettu lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa, mikä on yhdenmukaista maksatoksisuuden riskin vähentämiseksi aiemmin lyhytaikaiseksi rajoitetun käyttöaiheen kanssa (enintään 15 päivän hoitajakso). Kokonaisuudessaan nimesulidi on vähintään yhtä tehokas kuin muut tulehduskipulääkkeet kivun hoidon lyhytaikaisissa käyttöaiheissa.

Nimesulidiin liittyy kohonnut maksatoksisuuden riski, jonka merkityksestä ei ole vielä varmuutta. Merkille pantavaa on, että 23 % nimesulidin käytön yhteydessä ilmoitetuista maksatapauksista koski kroonisten tilojen vuoksi hoidettavia potilaita. Siksi komitea päätti, että nimesulidin käyttö on rajoitettava vain akuutteihin tiloihin eli akuutin kivun ja primaarisen dysmenorran hoitoon. Osteoartriitin hoidossa krooniseen käyttöön liittyvän riskin vuoksi ja nimesulidiin liittyvien riskien vähentämiseksi edelleen CHMP totesi, ettei nimesulidin hyöty-riskisuhde enää ole myönteinen tässä käyttöaiheessa.

Perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski nimesulidia sisältäviä systeemisesti käytettäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitea arvioi kaikki nimesulidia sisältävien systeemisesti käytettävien valmisteiden turvallisuudesta ja tehosta toimitetut tiedot
- Komitea katsoi, että nimesulidia sisältävien systeemisesti käytettävien valmisteiden kliinisestä tehosta lyhytaikaisessa hoidon käyttöaiheissa on osoitettua näyttöä. Yksiselitteistä ja kliinisesti merkitsevää etua muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna ei ole osoitettu, ja siksi komitea totesi nimesulidin tehon olevan samankaltainen muiden saatavilla olevien tulehduskipulääkkeiden kanssa.
- Komitea katsoi, että nimesulidin yleinen maha-suolikanavatoksisuus on verrattavissa muiden tulehduskipulääkkeiden toksisuuteen, mutta että nimesulidiin liittyy suurentunut maksatoksisuuden riski. Nimesulidin maksatoksisuuden ja maha-suolikanavatoksisuuden yhdistetyn turvallisuusprofiilin on osoitettu olevan huonompi kuin joidenkin vaihtoehtoisten tulehduskipulääkkeiden, kuten diklofenaakin ja naprokseenin. Lisäksi saatavilla olevien tietojen rajallisuuden vuoksi maksatoksisuudesta ei ole varmuutta ja erityisesti pitkäaikaiseen nimesulidin käyttöön liittyy edelleen epävarmuutta.
- Kun huomioidaan maksatoksisuuden riskin pienentämiseksi ja nimesulidin riskien edelleen vähentämiseksi tarkoitettu hoitajakson 15 päivän enimmäiskesto, komitea katsoi, että nimesulidin käyttö on rajoitettava vain akuutteihin tiloihin eli akuutin kivun ja primaarisen dysmenorran hoitoon.
- Edellä esitetyn valossa komitea katsoi, että nimesulidin krooniseen käyttöön liittyy riski kivuliaan osteoartriitin oireenmukaisessa hoidossa ja päätti, ettei nimesulidia sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde enää ole myönteinen tässä käyttöaiheessa.

Tämän vuoksi CHMP suositteli liitteessä I mainittujen nimesulidia sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista liitteen IV mukaisesti sekä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamista liitteen III mukaisesti.