

II. melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A nimeszulid elsősorban COX-2-gátló tulajdonsággal rendelkező, nem szteroid gyulladásgátló szer (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), amely Európában 1985 óta engedélyezett. Az akut fájdalom másodvonalbeli, illetve a fájdalmas oszteoarthritisz és az elsődleges diszmenorrea (fájdalmas menstruáció) tüneti kezelésére javallt. Az ajánlott adag naponta kétszer 100 mg, és a kezelés maximális időtartama 15 nap, ugyanakkor a mellékhatások előfordulásának minimalizálása érdekében a lehető legrövidebb kezelési időtartam javasolt.

A nimeszulid 2002-ben egy, a CHMP-hez történő, 31. cikk szerinti betérjesztés tárgyát képezte, miután hepatotoxicitási aggályok miatt Finnországban, majd ezután Spanyolországban is nemzeti szinten felfüggesztették a nimeszulidot tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyét.

Az akkor rendelkezésre álló adatok mérlegelése után arra a megállapításra jutottak, hogy a nimeszuliddal végzett kezeléssel kapcsolatos máj eredetű reakciók előfordulása enyhén magasabb volt, mint más NSAID-ok esetén, ugyanakkor a súlyos máj eredetű reakciók előfordulása nem volt magasabb. Megállapították, hogy az előny-kockázat profil kedvező marad, amennyiben a forgalomba hozatali engedélyt módosítják, amibe beletartozik a készítmény biztonságos használatával kapcsolatos korlátozások feltüntetésére is.

A legnagyobb adagra vonatkozóan korlátozást vezettek be, ami naponta kétszer 100 mg (ezzel együtt visszavonták a 200 mg-os készítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket), továbbá a terápiás javallatokat a három fent említettre korlátozták, és figyelmeztetéseket, alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket és ellenjavallatokat is bevezettek. A betérjesztési eljárás 2004-ben zárult le (Az Európai Bizottság 2004. április 26-án adott ki határozatot), és a termékinformációt ezután aktualizálták.

Miután a nimeszulid alkalmazásával összefüggésbe hozható, fulmináns májelégtelenséggel járó esetekkel kapcsolatban új információra derült fény, 2007 májusában Írország felfüggesztette az összes nimeszulidot tartalmazó szisztémás készítmény forgalomba hozatali engedélyét, és elindult egy 107. cikk szerinti eljárás.

A jelentett esetek nem A, nem B, nem paracetammal összefüggő, transzplantációt igénylő fulmináns májelégtelenségről szóltak, amelyek Írországban gyakrabban fordultak elő nimeszulid alkalmazásakor, mint bármely más gyógyszerrel. Úgy vélték, hogy néhány esetet egy egyidejűleg fennálló betegség/hepatotoxikus gyógyszer alkalmazása befolyásolt, és nem lehetett egyértelmű ok-okozati összefüggést megállapítani a nimeszulid alkalmazását illetően. Megállapították, hogy a májrendellenességek többsége (56%) a kezelés első két hete után jelentkezett. Mindent összevetve, és a benyújtott adatok mérlegelése után arra a következtetésre jutottak, hogy nimeszuliddal összefüggésbe hozható hepatotoxikus reakciók – ideértve a súlyos májreakciókat is – abszolút kockázatának enyhe emelkedése nem zárható ki.

A jelen felülvizsgálat keretében a nimeszulid más NSAID-okkal összehasonlított gyomor-bél rendszeri toxicitásával kapcsolatos korlátozott információkat, és a gyomor-bél rendszeri toxicitás magasabb kockázatával rendelkező NSAID-okra történő váltás lehetséges következményeit tekintették át. Figyelembe véve az esetlegesen nimeszulid által okozott ártalmak nagyságával és meghatározó tényezőivel kapcsolatos bizonytalanságokat, az előny-kockázat profilt továbbra is kedvezőnek ítélték azzal a feltétellel, hogy módosítani kell az összes szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó készítmény termékinformációját és a forgalomba hozatali engedélyekben foglalt feltételeket.

Ezenfelül, figyelembe véve, hogy a nimeszulid tekintetében rendelkezésre álló adatok 107. cikk szerinti felülvizsgálata és értékelése a nimeszulid májjal kapcsolatos biztonságosságára összpontosított, és csak korlátozott információkat vettek figyelembe a gyógyszer gyomor-bél rendszeri toxicitására vonatkozóan, abban állapodtak meg, hogy egy 31. cikk szerinti eljárás keretein belül teljes körű előny-kockázat értékelést kell végezni, amelynek során a nimeszulid kockázatait szembe kell állítani más NSAID-ok gyomor-bél rendszeri kockázataival.

A 31. cikk szerinti betérjesztés keretében végzett teljes körű előny-kockázat értékelés eredményére történő várakozás ideje alatt további intézkedések is hozzájárulhatnak a nimeszulid alkalmazásával kapcsolatos kockázatok minimalizálásához.

Az Európai Bizottság 2010. január 19-én egy 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy adjon véleményt arra vonatkozóan, hogy a szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott klinikai és nem klinikai, illetve epidemiológiai vizsgálatokból és spontán jelentésekből származó adatokat.

A szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó gyógyszerek jelenleg 17 tagállamban rendelkeznek engedéllyel, és csak receptre kaphatók, illetve 15 tagállamban vannak forgalomban (Bulgária, Ciprus, Cseh Köztársaság, Franciaország, Görögország, Lengyelország, Lettország, Litvánia, Magyarország, Málta, Olaszország, Portugália, Románia, Szlovákia és Szlovénia). A betegek gyógyszerrel szembeni expozíciója az elmúlt években a korábbi, 31. és 107. cikk szerinti felülvizsgálatok eredményei után folyamatosan csökkent. Mindent egybevetve a legmagasabb expozíciót Olaszországban, Lengyelországban, Franciaországban és Görögországban észlelték. A többi tagállamban észlelt expozíció idővel viszonylag stabilnak tűnik.

Hatásosság

A nimeszulid hatásosságát a súlyos gyulladással és fájdalmas rendellenességekkel kapcsolatos fájdalom csökkentésében elsősorban rövid távú (legfeljebb négy hétig tartó), korlátozott számú beteg bevonásával végzett vizsgálatokban igazolták. Bár létezik néhány eredmény, amely azt sugallhatja, hogy a nimeszulid alkalmazása esetén a fájdalomcsillapító hatás hamarabb alakul ki, mint más NSAID-ok esetében, de az e téren mért különbségek klinikai jelentősége megkérdőjelezhető.

A rendelkezésre álló adatok alapján az a megállapítás született, hogy a nimeszulid rövid távú klinikai vizsgálatokban bizonyított hatásossága összhangban van a kizárólag rövid távú alkalmazásra (azaz legfeljebb 15 napig tartó kezelés) vonatkozó javallattal, amint azt korábban, a hepatotoxicitás kockázatának minimalizálása érdekében korlátozták. Nem igazoltak egyértelmű és klinikailag jelentős előnyt más NSAID-okhoz képest, ezért a bizottság a nimeszulid hatásosságát a többi rendelkezésre álló NSAID hatásosságához hasonlónak ítélte.

Biztonságosság

A nimeszulid összefüggésbe hozható a hepatotoxicitás megemelkedett kockázatával ahhoz képest, ha a szert nem alkalmazzák, vagy csak korábban alkalmazták. Az összes rendelkezésre álló adat áttekintése után arra az átfogó következtetésre jutottak, hogy a jelek szerint a hepatotoxicitás tekintetében a nimeszulid biztonságossági profilja a legrosszabb a diklofenákkal és naproxénnal összehasonlítva, mind a transzplantációt igénylő, súlyos májkárosodás, mind a kórházi kezelést igénylő májkárosodás szempontjából. Az ibuprofénhez viszonyítva a hepatotoxicitási profil változó: a spontán jelentésekben rosszabb, a kórházi kezelést igénylő májkárosodás tekintetében hasonló, vagy a transzplantációt igénylő, súlyos májkárosodásra vonatkozóan kissé jobb.

A transzplantáció javallatát képező akut májelégtelenség abszolút kockázata 1 millió betegévenként 5,64 [2,43–11,11], míg 1 milliárd DDD-nként (defined daily doses – napi terápiás dózis) 5,9. A hepatotoxicitás miatti kórházi kezelés abszolút kockázata 100 000 betegévenként hozzávetőlegesen 30–35, míg a rendellenes májfunkciós eredmények abszolút kockázata körülbelül 1%.

A nimeszulid hepatotoxicitását korábban a 107. cikk szerinti eljárás során értékelték, amelyet a készítmény írországi alkalmazásával összefüggésben a fulmináns májelégtelenséggel járó esetekkel kapcsolatos új információk miatt indítottak el, és amely ezután a nimeszulid forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését eredményezte az érintett tagállamban. Akkoriban a nimeszuliddal összefüggésbe hozható, súlyos, májjal kapcsolatos mellékhatások megnövekedett kockázatának nagyságrendje más NSAID-okéhoz képest csekélynek tűnt a spontán jelentések, illetve klinikai és epidemiológiai vizsgálatok alapján, kivéve az Írországból érkezett jelzést. Ezek után a SALT-vizsgálat eredményei is elérhetővé váltak. E tekintetben a SALT-vizsgálat kulcsfontosságú adatokkal szolgált, amelyek a várakozások szerint mélyebb betekintést engedtek a problémakörbe. Ahogyan az az értékelő jelentésben megvitatásra került, a SALT-vizsgálatnak számos korlátja volt, úgymint az azonosított esetek alacsony száma, illetve az, hogy a súlyos esetek mindig akut májelégtelenségnek feleltek meg, továbbá a nagyon széles konfidenciaintervallumok miatt az eredmények nem tekinthetők meggyőzőnek. A SALT-vizsgálat azonban megerősítette az írországi jelzést, amelyet a vizsgálatban részt vevő országok egyikében sem észleltek. Előfordulhat, hogy ez a jel környezeti és genetikai tényezők eredménye, és továbbra is magyarázatra vár.

A rendelkezésre álló adatok – ideértve egy új epidemiológiai vizsgálatot (FGV GI vizsgálat) is – megerősítik, hogy valamennyi NSAID károsíthatja a gasztroduodenális nyálkahártyát és növelheti a gyomor-bél rendszer felső szakaszán előforduló szövődmények (upper gastrointestinal complications – UGIC) kockázatát. A nimeszulid következtében kialakuló gyomor-bél rendszeri szövődmények kockázata alacsonyabb a ketorolakhoz, piroxikámhoz, indometacinhoz és azopropazonhoz viszonyítva, de nem bizonyított, hogy következetesen eltérne a más NSAID-ok, úgymint a celekoxib, ibuprofén, naproxén, ketoprofén, diklofenák, szulindák és meloxicám

esetében mért kockázatoktól. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy nem állnak rendelkezésre közvetlen összehasonlítások, és a konfidenciaintervallumok jelentős mértékben átfednek.

Mindent összevetve a nimeszulid gyomor-bél rendszeri toxicitása a többi rendelkezésre álló NSAID-éhoz hasonlóan mondható. Az összevont májkárosodás és gyomor-bél rendszeri toxicitás tekintetében a nimeszulid a többi NSAID-hoz képest a középtartományba esik. A hepatotoxicitás és a gyomor-bél rendszeri toxicitás tekintetében a nimeszulid biztonságossági profiljáról igazolták, hogy ugyanolyan rossz, mint az alternatív NSAID-oké, például a diklofenáké és a naproxéné.

Szív-ér rendszeri rendellenességekkel, a vesével kapcsolatos biztonságossággal, a bőrre vonatkozóan, valamint az immunológiai és idegrendszerrel kapcsolatban nem merültek fel új biztonságossági kérdések a jelen felülvizsgálat során benyújtott adatokból. Úgy tűnik, hogy a szív-ér rendszeri rendellenességek tekintetében a nimeszulid biztonságossági profilja nem jobb, mint más NSAID-oké. Az adatok azt sugallják, hogy a nimeszulid vesével kapcsolatos biztonságossága hasonló más NSAID-okéhoz, továbbá a bőrrel kapcsolatos, illetve az immunológiai és idegrendszeri biztonságossága hasonló vagy enyhén jobb, mint más NSAID-oké.

Előny-kockázat profil

A nimeszulid hatásosságát rövid távú klinikai vizsgálatokban bizonyították, ami összhangban van a hepatotoxicitás minimalizálása érdekében korábban bevezetett rövid távú alkalmazásra (legfeljebb 15 napig tartó kezelés) vonatkozó javallattal. Mindent összevetve a fájdalom rövid távú kezelésére vonatkozó javallatok tekintetében a nimeszulid legalább olyan hatásos, mint más NSAID-ok.

A nimeszulid alkalmazása összefüggésbe hozható a hepatotoxicitás megnövekedett kockázatával, amelynek nagysága még mindig bizonytalan. Megállapítást nyert, hogy a nimeszuliddal összefüggő, májjal kapcsolatos esetek 23%-ában olyan betegekről volt szó, akiket krónikusabb javallati körbe tartozó betegségek miatt kezeltek. Ezért a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a nimeszulid alkalmazását kizárólag akut állapotok, úgymint akut fájdalom és elsődleges diszmenorrea kezelésére kell korlátozni. Az oszteoarthritisz kezelésével kapcsolatos krónikus alkalmazás kockázatát illetően, valamint a nimeszuliddal összefüggő kockázatok további minimalizálásának célját szem előtt tartva a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a nimeszulid előny-kockázat profilja ebben a javallati körben immár nem kedvező.

Az alkalmazási előírás és a betegájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján a szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott betérjesztést.
- A bizottság a szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó készítmények biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban benyújtott összes rendelkezésre álló adatot megvizsgálta.
- A bizottság figyelembe vette, hogy a rövid távú kezeléssel kapcsolatos javallatok tekintetében bizonyítékok igazolták a szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó készítmények klinikai hatásosságát. Nem igazoltak egyértelmű és klinikailag jelentős előnyt más NSAID-okhoz képest, ezért a bizottság a nimeszulid hatásosságát a többi rendelkezésre álló NSAID hatásosságához hasonlóan ítélte.
- A bizottság figyelembe vette, hogy a nimeszulid átfogó gyomor-bél rendszeri toxicitása hasonló más NSAID-okéhoz, ugyanakkor a nimeszulid összefüggésbe hozható a hepatotoxicitás megnövekedett kockázatával. A hepatotoxicitás és a gyomor-bél rendszeri toxicitás tekintetében a nimeszulid összevont biztonságossági profiljáról igazolták, hogy ugyanolyan rossz, mint az alternatív NSAID-oké, például a diklofenáké és a naproxéné. Ezenfelül a jelenleg rendelkezésre álló adatok korlátozottsága a hepatotoxicitással kapcsolatban bizonytalanságot eredményez, és az aggodalmak különösen a nimeszulid hosszú távú alkalmazásával kapcsolatban állnak fenn.
- Figyelembe véve, hogy a hepatotoxicitás kockázatának minimalizálása érdekében a kezelés legfeljebb 15 napig folytatható, valamint szem előtt tartva a nimeszuliddal összefüggésbe hozható egyéb kockázatok minimalizálásának célját, a bizottság úgy ítélte meg, hogy a nimeszulid alkalmazását kizárólag akut állapotok, úgymint akut fájdalom és elsődleges diszmenorrea kezelésére kell korlátozni.

- A fentiek fényében a bizottság úgy ítélte meg, hogy fennáll annak a kockázata, hogy a nimeszulidot krónikusan alkalmazzák a „fájdalmas oszteoarthritisz tüneti kezelésére”, és azt a következtetést vonta le, hogy a szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja ezen javallatban immár nem kedvező.

A CHMP következésképpen javasolta az I. mellékletben említett, szisztémásan alkalmazandó, nimeszulidot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeiben foglalt feltételek módosítását, a jelen vélemény IV. mellékletében meghatározott feltételek szerint, és amelyekre nézve az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató vonatkozó részei a III. mellékletben szerepelnek.