

Bilaga II

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé
och bipacksedel**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk (bilaga I)

Nimesulid är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) med lämplig COX-2-hämmare som har varit godkänt i Europa sedan 1985. Det är indicerat för andra linjens behandling av akut smärta och för symtombehandling vid smärtsam osteoartrit och primär dysmenorré. Den rekommenderade doseringen är 100 mg två gånger dagligen och den längsta behandlingstiden är 15 dagar. Den kortaste behandlingstiden är rekommenderad för att minska förekomsten av biverkningar.

Nimesulid var 2002 föremål för en hänskjutning till CHMP enligt artikel 31, efter ett nationellt tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av läkemedelinnehållande nimesulid i Finland och därefter i Spanien på grund av betänkligheter som rörde levertoxicitet.

Vid den tidpunkten drogs efter granskning av alla tillgängliga data slutsatsen att incidensen av leverreaktioner i samband med nimesulidbehandling var något högre jämfört med för andra NSAID-preparat men att det inte förelåg någon ökad incidens av allvariga leverreaktioner. Slutsatsen drogs att nytta/risk-förhållandet fortfarande var positivt efter ändring av godkännandena för försäljning, bland annat genom att begränsningar infördes för säker användning av läkemedlen.

Begränsning av den maximala dosen till 100 mg två gånger dagligen (med återkallande av godkännandena för försäljning av 200 mg), begränsning av de terapeutiska indikationerna till de tre ovannämnda och varningar, försiktighet i användning och kontraindikationer infördes. Hänskjutningsförfarandet avslutades 2004 (Europeiska kommissionens beslut utfärdades den 26 april 2004) och produktinformationen uppdaterades i enlighet med beslutet.

I maj 2007, efter ny information om fall av fulminant leversvikt i samband med användning av nimesulid, upphävde Irland tillfälligt godkännandena för försäljning av alla nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk, och ett förfarande enligt artikel 107 inleddes.

De rapporterade fallen visade att nimesulid hade samband med fler fall av fulminant leversvikt som inte orsakats av hepatit A, hepatit B eller paracetamol och som krävde levertransplantation i Irland än något annat läkemedel. Vissa av dessa fall ansågs svårtolkade på grund av samtidig sjukdom/levertoxisk medicinering, och inget tydligt orsakssamband med nimesulid kunde fastställas. Det noterades att huvuddelen av leversjukdomarna (56 %) inträffade efter två veckors behandling. Generellt och efter granskning av inlämnade data drogs slutsatsen att en liten ökning av den absoluta risken för levertoxiska reaktioner, bland annat allvariga leverreaktioner, i samband med nimesulid inte kunde uteslutas.

Vid denna granskning togs den begränsade informationen om nimesulids gastrointestinala toxicitetsprofil under övervägande jämfört med andra NSAID-preparat liksom möjliga konsekvenser av ett byte till andra NSAID-preparat med högre risk för gastrointestinal toxicitet. Med tanke på osäkerheten när det gäller storleksordningen och determinanterna för eventuell nimesulidframkallad skada ansågs nytta/risk-förhållandet vara positivt efter ändring av produktinformationen och villkoren för godkännande för försäljning av alla nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk.

Med tanke på att granskningen och bedömningen av tillgängliga data om nimesulid enligt artikel 107 hade fokus på nimesulids leversäkerhet och att endast begränsad information om nimesulids gastrointestinala toxicitetsprofil övervägdes enades man vidare om att en fullständig risk/nytta-analys skulle genomföras inom ramen för ett artikel 31-förfarande, där riskerna med nimesulid skulle vägas mot de gastrointestinala riskerna med andra NSAID-preparat.

De ytterligare åtgärderna skulle bidra till att minimera riskerna i samband med användning av nimesulid i väntan på en fullständig risk/nytta-analys efter hänskjutning enligt artikel 31.

Den 19 januari 2010 utlöste Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och begärde att CHMP skulle yttra sig om huruvida godkännandena för försäljning av nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk skulle fortsätta gälla, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas.

CHMP granskade de data som lämnats in av innehavarna av godkännanden för försäljning från kliniska och icke-kliniska studier, epidemiologiska studier och spontana rapporter.

Läkemedel för systemiskt bruk som innehåller nimesulid är för närvarande godkända och receptlagda i 17 medlemsstater och saluförs i 15 medlemsstater (Bulgarien, Cypern, Frankrike, Grekland, Italien, Lettland, Litauen, Malta, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Tjeckien och Ungern). Patientexponeringen har minskat under de senaste åren efter resultaten av de tidigare granskningarna enligt artikel 31 och artikel 107. Sammantaget föreligger den högsta exponeringen i Italien, Polen, Frankrike och Grekland. I de återstående medlemsstaterna förefaller exponeringen vara relativt stabil över tiden.

Effekt

Nimesulids effekt vid behandling av smärta i samband med flera inflammatoriska och smärtsamma sjukdomar har visats huvudsakligen i korttidsstudier (upp till fyra veckor) med ett begränsat antal patienter. Det finns vissa resultat från kliniska studier som tyder på en snabbt insättande analgetisk effekt i samband med användning av nimesulid jämfört med andra NSAID-preparat, men den kliniska relevansen av de uppmätta skillnaderna när den smärtlindrande effekten slår in, är tveksam.

Utifrån tillgängliga data dras slutsatsen att den visade effekten av nimesulid i kliniska korttidsstudier överensstämmer med indikationen för enbart korttidsbruk (dvs. högst 15 dagars behandling) enligt den tidigare begränsningen för att minska risken för levertoxicitet. Ingen entydig och kliniskt relevant fördel jämfört med andra NSAID-preparat har visats, och därför anser kommittén att nimesulid har en effekt som motsvarar andra tillgängliga NSAID-preparat.

Säkerhet

Nimesulid har samband med en ökad risk för levertoxicitet jämfört med ingen användning eller tidigare användning. Efter granskning av alla tillgängliga data dras den generella slutsatsen att nimesulid förefaller ha den sämsta säkerhetsprofilen för levertoxicitet jämfört med diklofenak och naproxen, både för allvarlig leverskada som kräver transplantation och sjukhusvård för leverskada. Levertoxiciteitsprofilen jämfört med ibuprofen varierar från sämre i spontana rapporter till jämförbar med avseende på sjukhusvård för leverskada eller något bättre när det gäller svår leverskada som kräver transplantation.

Den absoluta risken för akut leversvikt som kräver transplantation är 5,64 [2,43–11,11] per miljon personår och 5,90 per miljarder DDD (definierade dagliga doser). Den absoluta risken för sjukhusinläggning för levertoxicitet är ca 30-35 per 100 000 personår och den absoluta risken för avvikande leverfunktionstester är ca 1 %.

Nimesulids levertoxicitet bedömdes tidigare i samband med ett förfarande i enligt med artikel 107 som utlöstes av den nya informationen om fall av fulminant leversvikt i Irland i samband med användning av nimesulid och det efterföljande tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning av nimesulid i Irland. Vid den tidpunkten föreföll den ökade risken för svåra leverbiverkningar av nimesulid jämfört med andra NSAID-preparat som observerats genom spontan rapportering och kliniska och epidemiologiska studier vara liten, med undantag av det som signalerades från Irland. Därefter blev resultaten av SALT-studien tillgängliga. I detta avseende var SALT-studien en avgörande källa till data som förväntades ge ytterligare insikter. Såsom diskuterats genomgående i bedömningsrapporten var SALT-studien begränsad på flera punkter, bland annat genom det låga antal identifierade fall, alla svåra fall av akut leversvikt och mycket breda konfidensintervall som gjorde resultaten mindre robusta. SALT-studien bekräftade dock signalen från Irland, som inte hade noterats i något annat land i studien. Signalen skulle möjligen kunna bero på miljöfaktorer eller genetiska faktorer och återstår att förklara.

Tillgängliga data, bland annat från en ny epidemiologisk studie (FVG GI-studie) bekräftar att alla NSAID-preparat kan framkalla skada på den gastroduodenala slemhinnan och öka risken för övre gastrointestinala komplikationer. Risken för gastrointestinala komplikationer på grund av nimesulid är lägre än för ketorolak, piroxikam, indometacin och azopropazon men har inte visats skilja sig signifikant från den för andra NSAID-preparat som celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak, sulindak och meloxicam. Det måste dock noteras att inga direkta jämförelser finns tillgängliga och att konfidensintervallen överlappar avsevärt.

Generellt anses nimesulids gastrointestinala toxicitet vara jämförbar med den för andra tillgängliga NSAID-preparat. Vid kombination av både leverskada och gastrointestinal toxicitet hamnar nimesulid i mitten av skalan jämfört med andra NSAID-preparat. Säkerhetsprofilen avseende nimesulids levertoxicitet och gastrointestinala toxicitet framstår som sämre än för alternativa NSAID-preparat som diklofenak och naproxen.

De data som har lämnats in under denna granskning har inte gett anledning till några nya säkerhetsbetänkligheter när det gäller hjärt-kärlsjukdomar eller säkerhet avseende njurar, hud,

immunsystem och nervsystem. Det förefaller inte som om nimesulids riskprofil är bättre än den för andra NSAID-preparat när det gäller hjärt-kärlsjukdomar. Data tyder på att nimesulids njursäkerhet är likartad med andra NSAID-preparats och även jämförbar eller något bättre när det gäller säkerheten avseende hud, immunsystem och nervsystem.

Nytta/risk-förhållande

Nimesulids effekt är visad i kliniska korttidsstudier, vilket överensstämmer med indikationen för korttidsbehandling (dvs. högst 15 dagars behandling) som tidigare infördes för att minska risken för levertoxicitet. Generellt är nimesulid minst lika effektiv som andra NSAID-preparat vid korttidsanvändning mot smärta.

Det finns en ökad risk för levertoxicitet i samband med nimesulid vars omfattning fortfarande är osäker. Det noteras att 23 % av de rapporterade leverfallen med nimesulid gäller patienter som behandlades för mer kroniska indikationer. Därför drar kommittén slutsatsen att nimesulid ska begränsas till endast akuta tillstånd, dvs. behandling av akut smärta och primär dysmenorré. Med tanke på risken för kroniskt bruk vid behandling av osteoartrit och för att ytterligare minska riskerna i samband med användning av nimesulid drog CHMP slutsatsen att nytta/risk-förhållandet för nimesulid inte längre är positivt för denna indikation.

Skäl till ändring av produktresumé och bipacksedel

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade det ärende som hänskjutits enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och som gällde nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk.
- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som hade lämnats in om säkerheten för nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk.
- Kommittén beaktade att bevis för klinisk effekt av nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk vid indikationer för korttidsbehandling har lagts fram. Ingen entydig och kliniskt relevant fördel jämfört med andra NSAID-preparat har visats, och därför anser kommittén att nimesulid har en effekt som motsvarar andra tillgängliga NSAID-preparat.
- Kommittén ansåg att nimesulids generella gastrointestinala toxicitet är jämförbar med den för andra NSAID-preparat men att nimesulid har samband med en ökad risk för levertoxicitet. Den kombinerade säkerhetsprofilen avseende nimesulids levertoxicitet och gastrointestinala toxicitet framstår som sämre än för vissa alternativa NSAID-preparat som diklofenak och naproxen. Dessutom leder begränsningarna för de data som finns tillgängliga i dagsläget till osäkerhet om levertoxiciteten, och betänkligheter kvarstår, särskilt när det gäller långvarig användning av nimesulid.
- Med tanke på den maximala behandlingstiden 15 dagar som syftar till att minska risken för levertoxicitet och ytterligare minska riskerna i samband med nimesulid ansåg kommittén att nimesulidanvändning bör begränsas till akuta tillstånd, dvs. behandling av akut smärta och primär dysmenorré.
- I ljuset av ovanstående ansåg kommittén att det finns risk för kronisk användning av nimesulid vid "symtombehandling av smärtsam osteoartrit" och drar slutsatsen att nytta/risk-förhållandet för nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk inte längre är positivt för denna indikation.

CHMP rekommenderar därför en ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av nimesulid innehållande läkemedel för systemiskt bruk enligt bilaga I, enligt de villkor som anges i bilaga IV och för vilka ändringar i produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III.