

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR OPRETHOLDELSEN AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE OG FOR ÆNDRINGERNE AF
PRODUKTRESUMEET OG INDLÆGSSEDLEN FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE NIMESULIDE (SYSTEMISKE FORMULERINGER) (se bilag I)

Nimesulide er et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), som kun udleveres efter recept, og som har været tilladt i Europa siden 1985.

Lægemidler indeholdende nimesulide markedsføres nu i over 50 lande i verden, især i Europa og Sydamerika.

I Europa har nimesulide en national godkendelse i 17 medlemsstater (Østrig, Belgien, Bulgarien, Den Tjekkiske Republik, Cypern, Frankrig, Grækenland, Ungarn, Italien, Letland, Litauen, Malta, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet og Slovenien).

I 2002 fik CHMP forelagt en sag vedrørende nimesulide i henhold til indbringelsesproceduren i artikel 31 efter suspenderingen af markedsføringstilladelsen i Finland og dernæst også i Spanien på grund af frygt for hepatotoksicitet. Med de forskellige holdninger, som var fremlagt af Finland, Spanien og Irland, var konklusionen på denne indbringelsesprocedure, at benefit/risk-forholdet for nimesulide til systematisk anvendelse fortsat var positivt, under forudsætning af en revision af produktoplysningerne, herunder en begrænsning af den maksimale orale dosis til 100 mg to gange dagligt. Denne beslutning blev godkendt af Europa-Kommissionen i april 2004, og produktoplysningerne blev følgelig ændret, så lægemidlet blev kontraindiceret til anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion, og så de indeholdt advarsler om risikoen for hepatitis, fulminant hepatitis (inklusive dødstilfælde), gulsot og kolestase. De harmoniserede produktoplysninger blev indført i medlemsstaterne i slutningen af 2004/begyndelsen af 2005.

Efter nye sikkerhedsoplysninger om tilfælde af fulminant leversvigt i tilknytning til nimesulide suspendede den irske lægemiddelstyrelse den 15. maj 2007 de nationale markedsføringstilladelser for alle systemiske lægemidler indeholdende nimesulide i Irland. Den irske lægemiddelstyrelse underrettede EMEA, andre medlemsstater og indehaverne af markedsføringstilladelsen herom i overensstemmelse med artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

CHMP behandlede på sit plenarmøde i maj 2007 de nyfremkomne sikkerhedsdata fra Irland om risikoen for fulminant leversvigt i tilknytning til nimesulide og de data, der forelå i den offentliggjorte faglitteratur, og konkluderede, at hepatotoksicitetsdataene for nimesulide skulle tages op til fornyet overvejelse i overensstemmelse med artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

CHMP gennemgik de fremlagte data, herunder svarene fra indehaverne af markedsføringstilladelserne, lægemiddelovervågningsdata fra medlemsstaterne, data fra EMEA og faglitteraturen. Denne gennemgang var fokuseret på leversikkerheden ved nimesulide i lyset af de væsentlige betænkeligheder, der var opstået som følge af de irske data, og den blev foretaget inden for rammerne af anvendelsesområdet for artikel 107.

Det hepatotoksiske signal, som var observeret i Irland, viste, at nimesulide blev sat i forbindelse med flere tilfælde af non-A-, non-B- og non-paracetamolrelateret fulminant leversvigt, som krævede levertransplantation, end noget andet lægemiddel i Irland. Visse af de indberettede tilfælde var imidlertid blevet forvekslet med sideløbende sygdom/hepatotoksisk medicin, og det kunne ikke konkluderes, at der var en klar årsagssammenhæng med nimesulide.

Vurderingen af de samlede spontant indberettede data efter markedsføringen, dataene fra de kliniske undersøgelser og de epidemiologiske data viser en høj forekomst af svære leverreaktioner med nimesulide sammenlignet med andre NSAID. Med undtagelse af signalet om svære bivirkninger i form af leverreaktioner, som Irland har påpeget, ændrer gennemgangen af de samlede data ikke sikkerhedsprofilen for nimesulide, således som denne blev fastlagt i CHMP's foregående udtalelse.

CHMP undersøgte den gastrointestinale toksicitetsprofil for nimesulide sammenlignet med andre NSAID og de mulige konsekvenser af at skifte til andre NSAID med en større gastrointestinal risiko.

Vurderingen af disse konsekvenser blev underbygget af en simulation af de mulige følger af virkninger af en tilbagekaldelse af nimesulide i Italien. Denne simulation viste et væsentligt fald i hospitalisering som følge af leverskader, mens hospitalisering som følge af gastrointestinal toksicitet kunne stige.

Endelig forekom størstedelen af leverforstyrrelserne (56 %) ifølge data fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen efter to ugers behandling, hvorfor en behandlingsperiode på højst 15 dage muligvis kan begrænse risikoen for akut leverskade.

Efter vurdering af al foreliggende dokumentation konkluderede CHMP, at dataene ikke underbyggede en suspension af alle markedsføringstilladelser i Europa.

Der var enighed i CHMP om, at de risikonedsettende foranstaltninger, som var blevet vedtaget ved færdigbehandlingen af den først indbragte sag, har kunnet begrænse forekomsten af de mest alvorlige leverskader. Anvendelsen af nimesulide i nøje overensstemmelse med anbefalingerne i produktoplysningerne har vist sig at være lige så effektiv til nedsættelse af levertoksicitet. De supplerende begrænsninger i produktoplysningerne, begrænsningen af behandlingsvarigheden og tilbagekaldelsen af pakningsstørrelser over 30 enheder tager sigte på at nedsætte denne risiko yderligere, hvilket skal sammenholdes med betingelserne (se bilag IV) og de nationale kompetente myndigheders bestræbelser på at gennemføre uddannelses- og oplysningsaktiviteter for såvel ordinerende læger som patienter.

Konklusionen på gennemgangen var, at en mindre stigning i den absolutte risiko for hepatotoksiske reaktioner med tilknytning til nimesulide ikke kan udelukkes, selv om det samlede risk/benefit-forhold stadig er positivt.

Det samlede benefit/risk-forhold for lægemidler indeholdende nimesulide til systemisk anvendelse er fortsat gunstigt, og markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende nimesulide til systemisk anvendelse bør opretholdes med følgende begrænsninger:

- Beslutningen om at ordinere nimesulide bør baseres på en vurdering af de samlede risici for den enkelte patient.
- Den maksimale varighed af et behandlingsforløb med nimesulide er 15 dage. Derfor skal pakningsstørrelser over 30 enheder tilbagekaldes og ikke længere være tilladt.
- Der er tilføjet nye kontraindikationer og opstrammede advarsler til produktresuméet og indlægssedlen for at begrænse eksponeringen for nimesulide til de patienter, som er uden risikofaktorer for leverreaktioner.

Endvidere sættes der følgende betingelser for at opretholde markedsføringstilladelseerne:

- Fremlæggelse af halvårlige PSUR
- Gennemførelse af en retrospektiv undersøgelse efterfulgt af en prospektiv undersøgelse i transplantationscentre
- Ajourføring af risikostyringsplanen
- Underretning af fagfolk inden for sundhedssektoren via et 'Direct Healthcare Professional Communication'-brev.

BEGRUNDELSER FOR OPRETHOLDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE OG FOR ÆNDRINGERNE AF PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGGSSEDLEN

Efter gennemgang af alle foreliggende data om hepatotoksicitet konkluderede CHMP:

- Nimesulide viser en høj forekomst af svære leverreaktioner, men den samlede sikkerhedsprofil for nimesulide er ikke ændret.
- CHMP undersøgte den gastrointestinale toksicitetsprofil for nimesulide og de mulige konsekvenser af at skifte til andre NSAID.
- Begrænsningen af behandlingen med nimesulide til højst 15 dage kan begrænse risikoen for akut leverskade.

CHMP anbefalede at opretholde markedsføringstilladelse for alle lægemidler anført i bilag I til beslutningen og at ændre de relevante afsnit i produktresuméet og indlægssedlen om systemiske formuleringer af nimesulide som anført i bilag III til beslutningen i overensstemmelse med artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. Betingelserne for markedsføringstilladelse findes i bilag IV til denne beslutning.