

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE HANDHAVING VAN
DE HANDELSVERGUNNING EN WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE
PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEGELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN NIMESULIDE BEVATTENDE GENEESMIDDELEN (SYSTEMISCHE FORMULERINGEN) (zie bijlage I)

Nimesulide is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID), alleen op recept verkrijgbaar en toegelaten in Europa sinds 1985.

Nimesulide bevattende geneesmiddelen zijn thans in de handel verkrijgbaar in meer dan 50 landen, met name in Europa en Zuid-Amerika.

In Europa is nimesulide nationaal toegelaten in 17 lidstaten (Oostenrijk, België, Bulgarije, Tsjechië, Cyprus, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Italië, Letland, Litouwen, Malta, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije en Slovenië).

Tegen nimesulide werd in 2002 bij het CHMP een verwijzingsverzoek krachtens artikel 31 ingediend, na schorsing van de licentie in Finland en vervolgens in Spanje vanwege ongerustheid met betrekking tot hepatotoxiciteit. Uit de verwijzing bleek, met afwijkende standpunten van Finland, Spanje en Ierland, dat de baten/risicoverhouding van nimesulide voor systemisch gebruik positief bleef, mits de productinformatie herzien wordt om er onder andere een beperking van de maximale orale dosis tot 100 mg tweemaal daags in op te nemen. Dit besluit werd door de Europese Commissie in april 2004 goedgekeurd en de productinformatie werd vervolgens zo gewijzigd dat het middel gecontra-indiceerd is voor patiënten met een leverstoornis en er werden waarschuwingen in opgenomen met betrekking tot het risico op hepatitis, fulminante hepatitis (met inbegrip van gevallen met dodelijke afloop), geelzucht en cholestasis. De geharmoniseerde productinformatie werd in de lidstaten eind 2004 - begin 2005 ingevoerd.

Op 15 mei 2007 heeft de Ierse Medicines Board, na het verkrijgen van nieuwe veiligheidsinformatie over gevallen van fulminante leverinsufficiëntie in verband met nimesulide, de nationale vergunningen voor het in de handel brengen opgeschort voor alle systemische geneesmiddelen met nimesulide die in Ierland verkrijgbaar zijn. De Ierse Medicines Board informeerde het EMEA, andere lidstaten en de houders van de handelsvergunning overeenkomstig artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Tijdens de plenaire bijeenkomst in mei 2007 beoordeelde het CHMP de nieuwe gegevens over de veiligheid afkomstig van Ierland over het risico op fulminante leverinsufficiëntie in verband met nimesulide, alsmede gegevens afkomstig uit de literatuur en kwam tot de conclusie dat gegevens over hepatotoxiciteit van nimesulide opnieuw moeten worden beoordeeld overeenkomstig artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Het CHMP heeft de verstrekte gegevens beoordeeld, met inbegrip van de antwoorden van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, gegevens over geneesmiddelenbewaking afkomstig van de lidstaten, door het EMEA verstrekte gegevens en een literatuuroverzicht. Deze beoordeling was gericht op de hepatische veiligheid van nimesulide in het licht van de significante bezorgdheid die is voortgekomen uit de Ierse gegevens en binnen het vastgelegde bereik van artikel 107.

Het hepatotoxisch ziekteverschijnsel in Ierland toonde aan dat in verband met nimesulide meer gevallen in Ierland van non-A-non-B-non-paracetamol gerelateerde fulminante leverinsufficiëntie waren waarbij een levertransplantatie nodig was, dan bij enig ander geneesmiddel. Enkele van de gemelde gevallen waren echter niet eenduidig door gelijktijdig optredende ziekte/hepatotoxische medicatie en een duidelijk causaal verband met nimesulide kon niet worden vastgesteld.

Uit de beoordeling van alle spontane meldingen na het in de handel brengen, klinische onderzoeken en epidemiologische gegevens blijkt dat er vaker ernstige ongewenste hepatische reacties optreden bij nimesulide dan bij andere NSAID's. Echter, met uitzondering van de door Ierland opgeworpen ziekteverschijnselen van ernstige ongewenste hepatische reacties, leidt de beoordeling van de

verstreckte gegevens niet tot een wijziging van het veiligheidsprofiel van nimesulide zoals dat is vastgesteld na het vorige advies van het CHMP.

Het CHMP beoordeelde het gastro-intestinale toxische profiel van nimesulide in vergelijking met andere NSAID's, en de mogelijke gevolgen van een omschakeling naar andere NSAID's met een groter gastro-intestinaal risico. De beoordeling van deze gevolgen werden onderbouwd door een simulatie van de mogelijke gevolgen van de intrekking van nimesulide in Italië. Deze simulatie liet een aanzienlijke daling zien in het aantal ziekenhuisopnamen vanwege leverletsel tegenover een mogelijke toename van het aantal ziekenhuisopnamen vanwege gastro-intestinale toxiciteit.

Tot slot, volgens de gegevens verstrekt door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, trad het grootste gedeelte van de leveraandoeningen (56%) na twee weken behandeling op, daarom is het mogelijk dat een behandelperiode van maximaal 15 dagen het risico op acuut leverletsel kan beperken.

Na beoordeling van al het beschikbare bewijs, concludeerde het CHMP dat de gegevens een schorsing van alle vergunningen voor het in de handel brengen in Europa niet rechtvaardigen.

Het CHMP stemt ermee in dat de maatregelen voor minimalisering van de risico's, die zijn goedgekeurd aan het eind van de eerste verwijzing, de ernstigste leverletsels kon beperken. Het nauwgezet gebruik van nimesulide overeenkomstig de aanbevelingen in de productinformatie bleek even effectief voor het verminderen van de levertoxiciteit. De aanvullende productinformatiebeperkingen samen met een beperking van de behandelduur en het uit de handel nemen van verpakkingsgrootten van meer dan 30 eenheden zijn gericht op het verder minimaliseren van een dergelijk risico, naast de voorwaarden (zie bijlage IV) en de inspanningen van nationale bevoegde instanties op het gebied van opleidings- en informatieactiviteiten voor zowel de voorschrijvend artsen als de patiënten.

De beoordeling werd afgesloten met de conclusie dat, hoewel de algehele risico/batenverhouding positief blijft, een kleine toename van het absolute risico van hepatotoxische reacties waarmee nimesulide gepaard gaat, niet kan worden uitgesloten.

Over het geheel genomen blijft het baten/risicoprofiel van nimesulide bevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik gunstig en de vergunningen voor het in de handel brengen voor producten die nimesulide bevatten voor systemisch gebruik moeten worden gehandhaafd met de volgende beperkingen:

- Het besluit nimesulide voor te schrijven moet gebaseerd zijn op een beoordeling van de totale risico's van de individuele patiënt.
- De maximale duur van een behandelkuur met nimesulide is 15 dagen. Derhalve moeten verpakkingsgrootten van meer dan 30 eenheden uit de handel worden genomen en niet worden toegestaan.
- Nieuwe contra-indicaties en verscherpte waarschuwingen moeten worden toegevoegd aan de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter, om de blootstelling aan nimesulide te beperken bij patiënten zonder risicofactoren voor hepatische reacties.

Bovendien is de handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen aan de hieronder vermelde voorwaarden gekoppeld:

- Indienen van zesmaandelijke periodieke veiligheidsupdates
- Invoeren van een retrospectief onderzoek, gevolgd door een prospectief onderzoek in transplantatiecentra
- Actualiseren van het risicobeheerplan
- Informeren van medisch personeel via het sturen van een schriftelijke 'Direct Healthcare Professional Communication'.

REDENEN VOOR DE HANDHAVING VAN DE HANDELSVERGUNNING EN WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

Na analyse van alle beschikbare gegevens inzake hepatotoxiciteit concludeerde het CHMP het volgende:

- bij nimesulide treden vaker ernstige ongewenste hepatische reacties op maar het algehele veiligheidsprofiel van nimesulide blijft ongewijzigd.
- Het CHMP beoordeelde het gastro-intestinale toxische profiel van nimesulide en de mogelijke gevolgen van een omschakeling naar andere NSAID's.
- De beperking van de behandelduur met nimesulide tot maximaal 15 dagen beperkt mogelijk het risico op acuut leverletsel.

Het CHMP heeft geadviseerd de vergunningen voor het in de handel brengen van alle geneesmiddelen waarnaar in bijlage I bij de beschikking wordt verwezen, te handhaven en de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters van systemische formuleringen van nimesulide te wijzigen, zoals weergegeven in bijlage III van de beschikking overeenkomstig artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. De voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen zijn vastgelegd in bijlage IV bij deze beschikking.