

## **LIITE II**

**EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUIEN EDELLEEN VOIMASSAPITÄMISEKSI SEKÄ PERUSTEET  
VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

## **TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET**

### **YHTEENVETO NIMESULIDIA SISÄLTÄVIEN SYSTEEMISESTI ANNETTAVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISTÄ ARVIOINNISTA (Ks. liite I)**

Nimesulidi on ei-steroidinen tulehduskipulääke (NSAID), jota on saatavilla vain lääkärin määräyksestä ja joka on ollut hyväksytty Euroopassa vuodesta 1985 lähtien.

Nimesulidia sisältäviä lääkevalmisteita myydään nykyisin yli 50 maassa eri puolilla maailmaa, erityisesti Euroopassa ja Etelä-Amerikassa.

Euroopassa nimesulidi on saanut kansallisen myyntiluvan 17 jäsenvaltiossa (Itävalta, Belgia, Bulgaria, Tšekin tasavalta, Kypros, Ranska, Kreikka, Unkari, Italia, Latvia, Liettua, Malta, Puola, Portugali, Romania, Slovakia ja Slovenia).

Nimesulidista tehtiin CHMP:lle artiklan 31 mukainen lausuntopyyntö vuonna 2002, kun lääkevalmisteen myyntilupa peruutettiin Suomessa ja myöhemmin Espanjassa maksatoksisuutta koskevien epäilyjen johdosta. Lausunnossa, jonka osana Suomi, Espanja ja Irlanti esittivät eriävät kannanotonsa, todettiin, että nimesulidia sisältävien systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden hyöty/riskiprofiili on edelleen myönteinen, edellyttäen, että tuotetietoja tarkistetaan, mukaan lukien maksimiannoksen rajoittaminen 100 mg:aan suun kautta kaksi kertaa päivässä. Euroopan komissio hyväksyi päätöksen huhtikuussa 2004 ja tuotetietoja tarkistettiin. Tarkistetuissa tuotetiedoissa todetaan, että valmiste on vasta-aiheinen potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa, ja varoitetaan hepatiitin, fulminanttisen hepatiitin (mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset), keltaudin ja kolestaasin riskeistä. Harmonisoidut tuotetiedot pantiin täytäntöön jäsenvaltioissa vuoden 2004 lopussa ja vuoden 2005 alussa.

Kun nimesulidiin liittyvistä maksan fulminanttisen toimintahäiriön tapauksista julkaistiin uusia turvallisuustietoja, Irlannin lääkeviranomaiset (Irish Medicines Board) peruuttivat 15. toukokuuta 2007 kaikkien nimesulidia sisältävien systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden kansalliset myyntiluvat. Direktiivin nro 2001/84/EY 107 artiklan 2 kohdan mukaisesti Irish Medicines Board ilmoitti asiasta EMEAlle, muille jäsenvaltioille ja myyntiluvan haltijalle.

CHMP tarkasteli täysistunnossaan toukokuussa 2007 Irlannista saatuja uusia turvallisuustietoja, jotka koskivat maksan fulminanttisen toimintahäiriön ja nimesulidin yhteyttä, sekä julkaistusta kirjallisuudesta saatavissa olevia tietoja, ja totesi, että nimesulidin maksatoksisuutta koskevia tietoja on tarkistettava muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

CHMP tutki esitettyjä tietoja, mukaan lukien myyntiluvan haltijan lähettämät vastaukset, jäsenvaltioiden lähettämät lääkevalvontaa koskevat tiedot, EMEAn tiedot sekä kirjallisuudesta saatavat tiedot. CHMP keskittyi tutkimaan nimesulidin hepaattista turvallisuutta Irlannissa ilmenneiden merkittävien huolenaiheiden valossa sekä artiklan 107 määritellyn soveltamisalan mukaisesti.

Irlannissa havaitut maksatoksisuuden merkit osoittivat sen, että verrattuna kaikkiin muihin lääkevalmisteisiin nimesulidin käyttöön liittyi eniten sellaisia maksan fulminanttisen toimintahäiriön tapauksia, jotka eivät liittyneet A- tai B-hepatiittiin tai parasetamoliin, ja joiden seurauksena oli tehtävä maksasiirto. Joissakin tapauksista asiaa kuitenkin hankaloitti muu samanaikainen sairaus ja maksatoksinen lääkitys, ja selkeää johtopäätöstä yhteydestä nimesulidiin ei voitu tehdä.

Markkinoilletulon jälkeisen spontaanin raportoinnin tietoja koskeva arviointi, kliiniset kokeet ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että vakavia maksareaktioita esiintyy yleisesti ottaen nimesulidia käytettäessä useammin kuin muita steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) käytettäessä. Irlannin esittämiä vakavien hepaattisten haittavaikutusten merkkejä lukuun ottamatta muut saadut tiedot eivät edellytä, että CHMP:n edellisen lausunnon mukaista nimesulidin turvallisuusprofiilia muutettaisiin.

CHMP tarkasteli nimesulidin gastrointestinaalista toksisuusprofiilia verrattuna muihin NSAID-lääkkeisiin ja mahdollisia vaikutuksia tapauksissa, joissa lääkitystä vaihdetaan muihin suuremman gastrointestinaalisen riskin omaaviin NSAID-lääkkeisiin. Näitä seurauksia arvioitiin simuloimalla, mitä vaikutuksia nimesulidin poistamisella markkinoilta olisi Italiassa. Simuloinnin perusteella todettiin, että maksavaurioiden vuoksi sairaalahoitoon joutuvien potilaiden lukumäärä vähenisi merkittävästi, kun taas gastrointestinaalisten toksisuustapausten takia sairaalahoitoon joutuvien määrä todennäköisesti lisääntyisi.

Myyntiluvan haltijan lähettämien tietojen perusteella valtaosa maksahäiriöistä (56 %) ilmeni kahden hoitoviikon jälkeen, joten akuutin maksahäiriön riskiä voidaan todennäköisesti vähentää rajoittamalla hoitajakso korkeintaan 15 päivään.

Tutkittuaan kaikki saatavilla olevat tiedot CHMP katsoi, että ne eivät riitä tukemaan lääkevalmisteen kaikkien myyntilupien peruttamista Euroopassa.

CHMP totesi myös, että sen ensimmäisessä lausunnossa mainittujen riskien minimoimistoimenpiteiden soveltaminen on vähentänyt kaikista vakavimpien maksahäiriötapausten lukumäärää. On osoittautunut, että nimesulidin käyttö tiukasti tuotetietojen esittämällä tavalla vähentää maksatoksisuustapauksia yhtä tehokkaasti. Tarkoituksena on, että tuotetietojen lisärajoitukset, hoitoajan keston rajoittaminen sekä yli 30 yksikköä sisältävän pakkauskoon poistaminen markkinoilta vähentävät edelleen mahdollisia riskejä. Myös liitteessä IV mainitut ehdot ja kansallisten toimivaltaisten viranomaisten sekä lääkäreille että potilaille suunnattu opetus- ja tiedotustoiminta vaikuttavat riskejä vähentävästi.

Katsauksessa todettiin vielä, että nimesulidiin liittyvien maksatoksisien reaktioiden absoluuttisen riskin pientä lisäystä ei voida sulkea pois, vaikka yleinen hyöty/riskisuhde on edelleen myönteinen.

Nimesulidia sisältävien systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden hyöty/riskisuhde on edelleen myönteinen ja nimesulidia sisältävien systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden myyntiluvat pidetään voimassa seuraavin rajoituksin:

- Lääkärin päätöksen määrätä nimesulidia on perustuttava kyseisen potilaan riskien kokonaistilanteen arviointiin.
- Nimesulidihoidon enimmäiskesto on 15 päivää. Tämän johdosta yli kolmekymmentä yksikköä sisältävät pakkaukset poistetaan markkinoilta ja niiden myyntiluvat peruutetaan.
- Valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen lisätään uusia vasta-aiheita ja varoituksia on vahvistettu, jotta nimesulidin käyttö rajoittuisi potilaisiin, joilla ei ole maksareaktioiden riskitekijöitä.

Myyntilupien voimassapito edellyttää seuraavaa:

- Turvallisuusraportit annetaan 6 kuukauden väliajoin.
- Tehdään retrospektiivinen tutkimus, ja sen jälkeen prospektiivinen tutkimus elinsiirtoyksiköissä.
- Riskinhallintasuunnitelmaa päivitetään.
- Terveystieteiden alan ammattilaisille tiedotetaan asiasta suoran tiedotteen muodossa (*Direct Healthcare Professional Communication*).

## **PERUSTEET MYYNTILUPIEN EDELLEEN VOIMASSAPITÄMISEKSI JA VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Tutustuttuaan kaikkeen saatavissa olevaan maksatoksisuutta koskevaan tietoon CHMP totesi, että

- nimesulidin yhteydessä esiintyy usein vaikeita hepaattisia haittavaikutuksia, mutta nimesulidin yleinen turvallisuusprofiili säilyy ennallaan,
- CHMP on tarkastellut nimesulidin gastrointestinaalista toksisuusprofiilia ja mahdollisia vaikutuksia vaihdettaessa lääkitystä muihin NSAID-valmisteisiin,
- nimesulidihoidon rajoittaminen enintään 15 päivään saattaa pienentää akuutin maksavaurion riskiä ja

CHMP suosittelee, että kaikkien päätöksen liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden myyntiluvat pidetään edelleen voimassa ja nimesulidia sisältävien systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaisia kohtia muutetaan päätöksen liitteen III mukaisesti, muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan perusteella. Myyntilupien ehdot ovat tämän päätöksen liitteessä IV.