

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL FORTSATT
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH
BIPACKSEDELN**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER NIMESULID (SYSTEMISKA FORMULERINGAR) (se bilaga I)

Nimesulid är en antiinflammatorisk icke-steroid substans (NSAID) som är receptbelagd och godkänd i Europa sedan 1985.

Läkemedel som innehåller nimesulid saluförs för närvarande i mer än 50 länder över hela världen, särskilt i Europa och Sydamerika.

I Europa är nimesulid nationellt godkänd i 17 medlemsstater (Österrike, Belgien, Bulgarien, Tjeckien, Cypern, Frankrike, Grekland, Ungern, Italien, Lettland, Litauen, Malta, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien och Slovenien).

Nimesulid var föremål för ett hänskjutande till CHMP enligt artikel 31 under 2002 efter nationella tillfälliga återkallande av licenser i Finland och senare i Spanien beroende på oro för hepatotoxicitet. I detta hänskjutningsförfarande slogs fast att nytta/risikoförhållandet för nimesulid vid systemisk användning även fortsättningsvis är positivt under förutsättning att produktinformationen ändras, inklusive en begränsning av den maximala orala dosen till 100 mg två gånger dagligen. Finland, Spanien och Irland lämnade in med skiljaktiga meningar. Detta beslut godkändes av Europeiska kommissionen i april 2004 och produktinformationen ändrades därefter för att kontraindicera dess användning hos patienter med nedsatt leverfunktion och för att ta med varningar om risken för hepatit, fulminant hepatit (inklusive dödsfall), gulsot och kolestas. Den harmoniserade produktinformationen infördes i medlemsstaterna i slutet av 2004 eller början av 2005.

Den 15 maj 2007 återkallade den irländska läkemedelsmyndigheten (Irish Medicines Board) det nationella godkännandet för försäljning för samtliga systemiska läkemedel som innehöll nimesulid i Irland efter att ny säkerhetsinformation kommit fram om fall av fulminant leversvikt i samband med nimesulid. Den irländska läkemedelsmyndigheten informerade EMEA, övriga medlemsstater och innehavarna av godkännanden i enlighet med artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse.

Under sitt plenarmöte i maj 2007 beslöt CHMP att uppgifterna om hepatotoxicitet för nimesulid ska granskas i enlighet med artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse efter att de nya säkerhetsuppgifterna från Irland om risken för fulminant leversvikt i samband med nimesulid samt uppgifter som finns i publicerad litteratur tagits under övervägande.

CHMP granskade de uppgifter som lagts fram, inklusive svar från innehavarna av godkännanden för försäljning, uppgifter om säkerhetsövervakning som medlemsstaterna lämnat, uppgifter som EMEA lämnat samt litteraturgranskning. Denna granskning riktade in sig på nimesulids leversäkerhet mot bakgrund av den omfattande oro som de irländska uppgifterna gett upphov till och inom tillämpningsområdet för artikel 107.

Den hepatotoxiska signal som observerats i Irland 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 de rapporterade fallen hade dock blandats samman med samtidig sjukdom/hepatotoxisk medicinering och inget tydligt orsakssamband med nimesulid kunde fastställas.

Bedömningen av övergripande data från spontan rapportering av biverkningar i samband med efterkontroll, data från kliniska studier och epidemiologiska data visar en högre frekvens för allvarliga oönskade leverreaktioner med nimesulid jämfört med andra NSAID. Granskningen av de övergripande data som lämnats ändrar dock inte nimesulids säkerhetsprofil så som den fastställdes efter CHMP:s tidigare yttrande med undantag för de signaler om allvarliga oönskade leverreaktioner som Irland framfört.

CHMP tog den gastrointestinala toxicitetsprofilen för nimesulid under övervägande jämfört med andra NSAID och de möjliga konsekvenserna av att byta till andra NSAID med en högre gastrointestinal risk. Bedömningen av dessa konsekvenser stöddes av en simulering av den möjliga påverkan som återkallande av nimesulid i Italien skulle kunna ha. Denna simulering visade en betydande minskning av sjukhusvård till följd av leverskador samtidigt som sjukhusvård beroende på gastrointestinal toxicitet kan öka.

Slutligen, enligt uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat så uppträdde majoriteten av leversjukdomarna (56 %) efter två veckors behandling, varför en behandlingsperiod som inte överstiger 15 dagar kan begränsa risken för akut leverskada. Efter att CHMP beaktat all tillgänglig bevisning så fann kommittén att uppgifterna inte gav stöd för ett tillfälligt återkallande av samtliga godkännanden för försäljning i Europa.

CHMP enades om att de åtgärder för riskminimering som antogs i slutet av det första hänskjutandet har kunnat begränsa incidensen för de allvarligaste leverskadorna. En strikt användning av nimesulid i enlighet med rekommendationerna i produktinformationen har visat sig vara lika effektivt för att minska levertoxicitet. Den ytterligare begränsningen i produktinformationen tillsammans med en begränsning av behandlingstiden och återkallande av förpackningsstorlekar över 30 enheter syftar till att ytterligare begränsa sådan risk vilket ytterligare förstärks av villkoren (se bilaga IV) och de insatser som nationella behöriga myndigheter gör för utbildning och information till både förskrivare och patienter.

I granskningen kom man fram till att en liten ökning av den absoluta risken för hepatotoxiska reaktioner i samband med nimesulid inte kan uteslutas även om det övergripande nytta/risikförhållandet fortfarande är positivt.

Totalt sett så är nytta/riskprofilen för läkemedel som innehåller nimesulid för systemisk användning fortfarande positivt och godkännanden för försäljning för produkter som innehåller nimesulid för systemisk användning ska fortsätta att gälla med följande begränsningar:

- Beslutet att förskriva nimesulid ska grunda sig på en bedömning av den enskilde patientens generella risker.
- Den maximala behandlingstiden med nimesulid är 15 dagar. Förpackningsstorlekar med fler än 30 enheter ska återkallas och inte godkännas.
- Nya kontraindikationer och skärpta varningar har lagts till i produktresumén och bipacksedeln för att begränsa nimesulidexponering för de patienter som saknar riskfaktorer för leverreaktioner.

Dessutom är fortsatt godkännande för försäljning kopplat till nedanstående villkor:

- Inlämnande av periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) var sjätte månad.
- Genomförande av en retrospektiv studie, följt av en prospektiv studie vid transplantationscentrer.
- Aktualisering av riskhanteringsplan.
- Information till vårdpersonal ges i ett brev ("Direct Healthcare Professional Communication letter").

SKÅL TILL FORTSATT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

Efter granskning av alla tillgängliga data om hepatotoxicitet fann CHMP följande:

- Nimesulid visade en högre frekvens för allvarliga oönskade leverreaktioner men den övergripande säkerhetsprofilen ändras inte.
- CHMP beaktade den gastrointestinala toxicitetsprofilen för nimesulid och eventuella konsekvenser av att byta till andra NSAID.
- Begränsning av behandling med nimesulid till maximalt 15 dagar kan begränsa risken för akut leverskada.

CHMP har, i enlighet med artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, rekommenderat att godkännande för försäljning bibehålls för samtliga läkemedel som anges i bilaga I till beslutet och att relevanta avdelningar ändras i produktresumén och bipacksedeln för systemiska formuleringar av nimesulid, enligt bilaga III till beslutet. Villkor för godkännanden för försäljning återfinns i bilaga IV till detta beslut.