

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE AUFRECHTERHALTUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN UND DIE ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER
MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON NIMESULID-HALTIGEN ARZNEIMITTELN (SYSTEMISCHE FORMULIERUNGEN) (siehe Anhang I)

Nimesulid ist ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer (NSAID), der in Europa seit 1985 zugelassen und nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich ist.

Nimesulid-haltige Arzneimittel sind derzeit weltweit in mehr als 50 Ländern im Handel, insbesondere in Europa und Südamerika.

In Europa ist Nimesulid auf einzelstaatlicher Ebene in 17 Mitgliedstaaten zugelassen (Belgien, Bulgarien, Frankreich, Griechenland, Italien, Lettland, Litauen, Malta, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn, Zypern).

Nimesulid war im Jahr 2002, nach der einzelstaatlichen Aussetzung der Genehmigung in Finnland und später auch in Spanien aufgrund von Bedenken im Hinblick auf die Hepatotoxizität Gegenstand eines Verfahrens nach Artikel 31 im CHMP. In diesem Verfahren kam man zu der Schlussfolgerung – mit abweichenden Meinungen von Finnland, Spanien und Irland –, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Nimesulid für systemische Anwendung positiv bleibt, vorbehaltlich einer Überarbeitung der Produktinformation, einschließlich einer Beschränkung der oralen Höchstdosis auf 100 mg zweimal täglich. Diese Entscheidung wurde von der Europäischen Kommission im April 2004 gebilligt, und die Produktinformation wurde demzufolge dahingehend geändert, dass eine Kontraindikation für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sowie Warnhinweise über das Risiko von Hepatitis, fulminanter Hepatitis (einschließlich Todesfälle), Ikterus und Cholestase aufgenommen wurden. Die harmonisierten Produktinformationen wurden in den Mitgliedstaaten Ende 2004/Anfang 2005 eingeführt.

Am 15. Mai 2007 setzte das *Irish Medicines Board* infolge neuer Sicherheitsinformationen bezüglich Fällen von fulminantem Leberversagen im Zusammenhang mit Nimesulid die einzelstaatlichen Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle systemischen Arzneimittel, die Nimesulid enthalten und Irland erhältlich sind, aus. Das *Irish Medicines Board* setzte die EMEA, die anderen Mitgliedstaaten und die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, hiervon in Kenntnis.

In seiner Plenarsitzung im Mai 2007 befasste sich der CHMP mit den neuen Sicherheitsdaten aus Irland betreffend das Risiko von fulminantem Leberversagen im Zusammenhang mit Nimesulid sowie mit Daten aus der veröffentlichten Fachliteratur und gelangte zu dem Schluss, dass die Hepatotoxizitätsdaten zu Nimesulid gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, überarbeitet werden sollten.

Der CHMP überprüfte die vorgelegten Daten, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingereichten Antworten, der Pharmakovigilanzdaten der Mitgliedstaaten, der von der EMEA gelieferten Daten sowie der Daten aus der Literatur. Diese Überarbeitung konzentrierte sich auf die hepatische Sicherheit von Nimesulid angesichts der erheblichen Bedenken aufgrund der irischen Daten sowie im Rahmen des Geltungsbereichs von Artikel 107.

Die hepatotoxischen Anzeichen, die in Irland beobachtet wurden, zeigten, dass es im Zusammenhang mit Nimesulid in Irland mehr Fälle von Non-A-non-B-non-Paracetamol bedingtem fulminantem Leberversagen, bei dem eine Lebertransplantation erforderlich war, gab als mit jedem anderen Arzneimittel. Einige der berichteten Fälle wurde allerdings mit Begleiterkrankungen/hepatotoxischer Medikation verwechselt, und ein eindeutiger Kausalzusammenhang mit Nimesulid konnte nicht festgestellt werden.

Bei der Gesamtbewertung der spontanen Melddaten nach Markteinführung, der klinischen Studien und der epidemiologischen Daten zeigt sich bei Nimesulid eine höhere Häufigkeit schwerer

unerwünschter hepatischer Reaktionen als bei anderen NSAID. Mit Ausnahme der von Irland aufgezeigten Anzeichen schwerer unerwünschter hepatischer Reaktionen ergibt sich bei der Überprüfung der insgesamt vorgelegten Daten jedoch im Vergleich zum vorangegangenen CHMP-Gutachten keine Änderung des Sicherheitsprofils von Nimesulid.

Der CHMP prüfte das gastrointestinale Toxizitätsprofil von Nimesulid im Vergleich zu anderen NSAID sowie die möglichen Folgen einer Umstellung auf andere NSAID mit einem höheren gastrointestinalen Risiko. Die Bewertung dieser Folgen wurde durch eine Simulation der möglichen Auswirkungen einer Rücknahme von Nimesulid in Italien gestützt. Die Simulation zeigte einen beachtenswerten Rückgang der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Leberläsionen, wohingegen die Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund von gastrointestinaler Toxizität steigen kann.

Schließlich ergab sich nach den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten die Mehrzahl der Leberstörungen (56 %) nach einer zweiwöchigen Behandlung; daher könnte eine Behandlungszeit von nicht mehr als 15 Tagen das Risiko akuter Leberläsionen begrenzen.

Nach Prüfung aller vorliegenden Erkenntnisse kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Daten eine Aussetzung aller Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Europa nicht rechtfertigen.

Der CHMP stimmte überein, dass die zum Abschluss des ersten Verfahrens verabschiedeten Maßnahmen zur Risikominimierung das Auftreten besonders schwerer Leberläsionen begrenzen konnten. Die Anwendung von Nimesulid erwies sich bei strikter Einhaltung der in den Produktinformationen enthaltenen Empfehlungen als ebenso wirksam zur Reduzierung der hepatischen Toxizität. Die zusätzlichen Einschränkungen in den Produktinformationen zusammen mit einer begrenzten Behandlungsduauer und einer Rücknahme der Packungsgrößen über 30 Einheiten zielen - zusammen mit den Bedingungen (siehe Anhang IV) und den Bemühungen der auf nationaler Ebene zuständigen Behörden um Schulungs- und Informationsaktivitäten sowohl für die verschreibenden Ärzte als auch für die Patienten - auf eine weitere Minimierung dieses Risikos ab.

Aus der Überprüfung ergab sich, dass ein geringfügiger Anstieg des absoluten Risikos hepatotoxischer Reaktionen im Zusammenhang mit Nimesulid nicht ausgeschlossen werden kann; das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt bleibt jedoch positiv.

Insgesamt bleibt das Nutzen-Risiko-Profil Nimesulid-haltiger Arzneimittel für die systemische Anwendung günstig, und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Nimesulid-haltiger Arzneimittel sollten mit folgenden Einschränkungen aufrechterhalten werden:

- Die Entscheidung über die Verschreibung von Nimesulid sollte auf einer Bewertung der Gesamtrisiken für den einzelnen Patienten basieren.
- Die Höchstdauer eines Behandlungszyklus mit Nimesulid beträgt 15 Tage. Daher sollten Packungsgrößen über 30 Einheiten zurückgezogen und nicht genehmigt werden.
- Neue Kontraindikationen und verstärkte Warnhinweise wurden in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen, um die Nimesulid-Exposition auf Patienten ohne Risikofaktoren für hepatische Reaktionen zu beschränken.

Weiterhin ist die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen an nachstehende Bedingungen geknüpft:

- Vorlage von sechsmonatigen PSUR (regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte)
- Durchführung einer retrospektiven Studie, gefolgt von einer prospektiven Studie in Transplantationszentren
- Aktualisierung des Risikomanagementplans
- Bekanntmachung an das medizinische Fachpersonal über eine „*Direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal*“ in schriftlicher Form

BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUFRECHTERHALTUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UND DIE ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

Nach Überprüfung aller zur Verfügung stehenden Daten zur Hepatotoxizität kam der CHMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Nimesulid zeigte eine höhere Häufigkeit schwerer hepatischer Reaktionen, das Sicherheitsprofil von Nimesulid insgesamt bleibt jedoch unverändert.
- Der CHMP prüfte das gastrointestinale Toxizitätsprofil von Nimesulid sowie die möglichen Folgen einer Umstellung auf andere NSAID.
- Die Beschränkung einer Behandlung mit Nimesulid auf einen Zeitraum von nicht mehr als 15 Tagen kann das Risiko akuter Leberläsionen begrenzen.

Der CHMP empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I der Entscheidung genannten Arzneimittel sowie die Änderung der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel und der Packungsbeilage von systemischen Nimesulid-Formulierungen, wie dies in Anhang III der Entscheidung gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung ausgeführt wird. Die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV dieser Entscheidung aufgeführt.