

ANHANG V

AUSFÜHRLICHE ERLÄUTERUNG DER GRÜNDE FÜR DIE ZUSÄTZLICHEN BEDINGUNGEN UND EINSCHRÄNKUNGEN ZUM GUTACHTEN DES CHMP

HINTERGRUND:

In dem vom Ausschuss für Humanarzneimittel am 20. September 2007 verabschiedeten Gutachten wird empfohlen, die einzelstaatlichen Genehmigungen für das Inverkehrbringen von nimesulidhaltigen Arzneimitteln aufrechtzuerhalten, jedoch mehrere Maßnahmen zur Risikominimierung einzuführen (Begrenzung der Höchstdauer der Behandlung, Warnhinweise in der Produktinformation, zusätzliche Unbedenklichkeitsstudien). Eine beträchtliche Anzahl von Ausschussmitgliedern äußerte indessen die abweichende Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Produkte als negativ anzusehen und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dementsprechend zu widerrufen seien.

Am 20. Januar 2008 erörterte der Ständige Ausschuss für Humanarzneimittel das Thema. Im Laufe der Sitzung zeigte sich, dass es weder für noch gegen den Entwurf einer Entscheidung der Kommission auf der Grundlage des CHMP-Gutachtens eine qualifizierte Mehrheit geben würde.

In der Frage, ob Maßnahmen zur Minimierung des Risikos der Hepatotoxizität des Arzneimittels angezeigt seien, traten außerdem grundsätzliche Meinungsverschiedenheiten zwischen den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zutage. Auch über die Relevanz neuer Informationen wurde auf der Sitzung diskutiert. Aus den Diskussionen ging ferner hervor, dass manche Mitgliedstaaten auf einzelstaatlicher Ebene Maßnahmen zur zusätzlichen Minderung der Risiken von Nimesulid anwandten, die nicht in der harmonisierten Produktinformation vorgesehen sind. Dabei handelt es sich insbesondere um Einschränkungen in Bezug auf die Indikationen (Beschränkung auf die Zweitbehandlung), die Verwendungsbedingungen und die Verschreibungspraxis. Ferner wurde zur Kenntnis genommen, dass auch alternative Produkte mit Risiken behaftet sind, insbesondere dem Risiko gastrointestinaler Blutungen.

Angesichts der Lage beschloss der vorsitzende Vertreter der Kommission, den Entscheidungsentwurf dem Ständigen Ausschuss nicht zur Abstimmung während der Sitzung vorzulegen, sondern den CHMP mit dieser Frage zu befassen und damit zu beauftragen, alle neuen Meldungen vermuteter Hepatotoxizität von Nimesulid weiter zu prüfen und die bestehenden einzelstaatlichen Maßnahmen wie Leitlinien oder Empfehlungen zur Verwendung von Nimesulid dahingehend zu prüfen, ob Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen werden müssen.

Der Vorsitzende des CHMP informierte die Kommission mit Schreiben vom 26. Juni 2008, dass der Beurteilungsbericht nach der Beurteilung der neuen, zusätzlichen Meldungen und der Abwägung anderer Maßnahmen zur Risikominimierung um neue Fakten ergänzt worden sei. Ein Gutachten des CHMP mit denselben Empfehlungen wie im September-Gutachten sei im CHMP zur Abstimmung gestellt worden, der CHMP habe sich jedoch nicht auf die Annahme des Gutachtens mit denselben Empfehlungen einigen können.

Hieraus folgt:

- Nimesulid birgt das Risiko der Hepatotoxizität bis hin zu fulminantem Leberversagen.
- Der Wechsel von Nimesulid zu anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern kann jedoch zu einer Zunahme der gastrointestinalen Toxizität führen. Also kann es vermehrt zu gastrointestinalen Vergiftungsfällen kommen, wenn Nimesulid nicht mehr verfügbar ist.
- Im CHMP gehen die Meinungen auseinander, ob man dieses Risiko eindämmen kann, indem man Maßnahmen zur Risikominimierung bei Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen erlässt, oder ob das Risiko so hoch ist, dass die Genehmigung widerrufen werden sollte.
- Dieser Dissens zeigte sich auch auf der Sitzung des Ständigen Ausschusses vom 20. Januar 2008. Angesichts der Tatsache, dass eine Beurteilung der gastrointestinalen Toxizität von Nimesulid nicht nach dem Prüfverfahren von Artikel 107 erfolgen kann, wird die Kommission auf Empfehlung des CHMP eine Befassung des Ausschusses gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG einleiten, um eine vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung durchführen zu lassen.

VORLIEGENDE ENTSCHEIDUNG:

Nach Auffassung der Europäischen Kommission sollten die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Nimesulid enthalten, aufrechterhalten werden. Bei der Verabschiedung des

Gutachtens des CHMP am 20. September 2007 sprach sich eine Mehrheit des Ausschusses für die Aufrechterhaltung aus, und es erscheint angemessen, sich der Meinung der Mehrheit anzuschließen. Für dieses Vorgehen spricht auch, dass eine vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung gemäß dem in Artikel 31 vorgesehenen Verfahren durchgeführt werden soll, um die Risiken von Nimesulid gegenüber den gastrointestinalen Risiken anderer Produkte abzuwägen.

Zusätzlich müssen die vom CHMP vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden, denn es ist unbestritten, dass das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen verringert werden muss, wenn das Produkt auf dem Markt bleiben soll.

Angesichts der Schwere der Nebenwirkungen sollten diese Maßnahmen nach Ansicht der Kommission noch intensiviert werden, indem 1. die Verschreibung von Nimesulid auf die Zweitbehandlung beschränkt wird und 2. die Genehmigungsinhaber eindeutig zur Information des medizinischen Fachpersonals über die Sicherheitsrisiken bei der Verwendung dieses Produkts verpflichtet werden.

Durch die Beschränkung der Indikation auf die Zweitbehandlung soll gewährleistet werden, dass Nimesulid nicht routinemäßig als Schmerzmittel eingesetzt wird, wenn andere Behandlungsoptionen mit einem geringeren hepatotoxischen Risiko bestehen. In einigen Mitgliedstaaten wird bereits heute in Verschreibungsleitlinien empfohlen, Nimesulid nur in der Zweitbehandlung einzusetzen. Die Aufnahme der Einschränkung der Indikation in die Zusammenfassung der Produktmerkmale dürfte sicherstellen, dass alle Mitgliedstaaten, in denen das Produkt zugelassen ist, dieser Verschreibungspraxis folgen.

Diese zusätzlichen Maßnahmen sollten dazu beitragen, die Risiken bei der Verwendung von Nimesulid zu minimieren, bis die Ergebnisse des Verfahrens gemäß Artikel 31 vorliegen.

Die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilage sowie der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von systemischen Nimesulid-Formulierungen werden gemäß den Anhängen III und IV dieser Entscheidung geändert.