

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nimesulid enthaltenden Arzneimitteln zur systemischen Anwendung (siehe Anhang I)**

Nimesulid ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) mit bevorzugter COX-2-Hemmung, das seit 1985 in Europa zugelassen ist. Es ist als Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung akuter Schmerzen und zur symptomatischen Behandlung bei schmerzhafter Arthrose und primärer Dysmenorrhoe angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, und die maximale Behandlungsdauer ist 15 Tage, wobei eine möglichst kurze Behandlungsdauer empfohlen wird, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

Nimesulid war 2002 Gegenstand eines Verfahrens gemäß Artikel 31 zur Befassung des CHMP, nachdem die nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Nimesulid enthaltende Arzneimittel in Finnland und später in Spanien aufgrund von Bedenken wegen Hepatotoxizität ausgesetzt worden waren.

Die Prüfung aller damals verfügbaren Daten ergab, dass die Inzidenz von Leberreaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Nimesulid verglichen mit anderen NSAID etwas höher war, die Inzidenz schwerer Leberreaktionen jedoch nicht erhöht war. Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis vorbehaltlich Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, einschließlich der Einführung von Einschränkungen für die sichere Anwendung der Arzneimittel, nach wie vor positiv war.

Eine Beschränkung der Höchstdosis auf 100 mg zweimal täglich (mit Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die 200 mg), eine Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die drei oben genannten Indikationen sowie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Kontraindikationen wurden eingeführt. Dieses Befassungsverfahren wurde 2004 abgeschlossen (die Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 26. April 2004), und die Produktinformationen wurden daraufhin aktualisiert.

Im Mai 2007 setzte Irland nach Auftauchen neuer Informationen über Fälle von fulminantem Leberversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Nimesulid die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller systemischen Nimesulid enthaltenden Arzneimittel aus, und ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 107 wurde eingeleitet.

Die gemeldeten Fälle zeigten, dass in Irland die Inzidenz von Non-A-non-B-non-Paracetamol-bedingtem fulminantem Leberversagen, das eine Lebertransplantation erforderte, im Zusammenhang mit Nimesulid höher war als mit jedem anderen Arzneimittel. Die Beurteilung einiger dieser Fälle wurde durch Begleiterkrankungen/hepatotoxische Arzneimittel verzerrt, und ein klarer Kausalzusammenhang mit Nimesulid konnte nicht festgestellt werden. Es wurde angemerkt, dass die meisten hepatischen Störungen (56 %) nach zweiwöchiger Behandlung auftraten. Insgesamt und nach Berücksichtigung der vorgelegten Daten wurde geschlussfolgert, dass ein geringfügiger Anstieg des absoluten Risikos für hepatotoxische Reaktionen, einschließlich schwerer Leberreaktionen, im Zusammenhang mit Nimesulid nicht ausgeschlossen werden konnte.

Im Rahmen dieser Überprüfung wurden begrenzte Informationen über das gastrointestinale Toxizitätsprofil von Nimesulid im Vergleich zu anderen NSAID und die möglichen Folgen einer Umstellung auf andere NSAID mit einem höheren gastrointestinalen Toxizitätsrisiko berücksichtigt. Angesichts der Unsicherheiten in Bezug auf das Ausmaß und die bestimmenden Faktoren einer möglichen durch Nimesulid induzierten Schädigung wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv bewertet, vorbehaltlich Änderungen der Produktinformationen und der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle Nimesulid enthaltenden Arzneimittel zur systemischen Anwendung.

Da sich die Überprüfung und Bewertung der verfügbaren Daten für Nimesulid im Verfahren nach Artikel 107 auf die hepatische Sicherheit von Nimesulid konzentrierte und nur begrenzte Informationen über das gastrointestinale Toxizitätsprofil von Nimesulid berücksichtigt wurden, bestand außerdem Einigkeit darüber, dass eine vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung im Rahmen eines Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 durchgeführt werden sollte. Darin sollten die Risiken von Nimesulid gegenüber den gastrointestinalen Risiken anderer NSAID abgewogen werden.

Die zusätzlichen Maßnahmen würden zur Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Nimesulid beitragen, in Erwartung der vollständigen Nutzen-Risiko-Bewertung im Befassungsverfahren gemäß Artikel 31.

Am 19. Januar 2010 leitete die Europäische Kommission ein Befassungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den CHMP um ein Gutachten darüber, ob die

Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Nimesulid enthaltende Arzneimittel zur systemischen Anwendung aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Der CHMP überprüfte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus klinischen und nichtklinischen Studien, epidemiologischen Studien und Spontanmeldungen.

Nimesulid enthaltende Arzneimittel zur systemischen Anwendung sind zurzeit in 17 Mitgliedstaaten als verschreibungspflichtig zugelassen und in 15 Mitgliedstaaten (Bulgarien, Tschechische Republik, Zypern, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Malta, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei und Slowenien) in Verkehr. Die Zahl der Verschreibungen hat in den letzten Jahren nach den Ergebnissen der früheren Überprüfungen gemäß Artikel 31 und Artikel 107 stetig abgenommen. Die höchste Zahl der Verschreibungen wird in Italien, Polen, Frankreich und Griechenland beobachtet. In den übrigen Mitgliedstaaten scheint der Verschreibungsumfang im Laufe der Zeit relativ stabil zu sein.

### **Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von Nimesulid bei der Behandlung von Schmerzen bei verschiedenen entzündlichen und schmerzhaften Erkrankungen wurde in hauptsächlich kurzzeitigen Studien (über bis zu vier Wochen) mit begrenzten Patientenzahlen nachgewiesen. Obwohl einige Ergebnisse von klinischen Studien auf einen schnellen Eintritt der analgetischen Wirkung bei Anwendung von Nimesulid verglichen mit anderen NSAID hinweisen, ist die klinische Bedeutung der gemessenen Unterschiede im Eintritt der Schmerzlinderung zweifelhaft.

Aus den verfügbaren Daten ergibt sich, dass die nachgewiesene Wirksamkeit von Nimesulid in klinischen Kurzzeitstudien nur mit der bereits früher beschränkten Indikation für die kurzzeitige Anwendung (d. h. höchstens 15-tägige Behandlung) zur Minimierung der Risiken für Hepatotoxizität vereinbar ist. Es wurde kein eindeutiger und klinisch bedeutsamer Vorteil gegenüber anderen NSAID nachgewiesen, weshalb der Ausschuss Nimesulid für ähnlich wirksam hielt wie andere verfügbare NSAID.

### **Sicherheit**

Nimesulid ist mit einem erhöhten Risiko für Hepatotoxizität im Vergleich zur Nichtanwendung oder früheren Anwendung verbunden. Nach Überprüfung aller verfügbaren Daten ergibt sich insgesamt, dass Nimesulid verglichen mit Diclofenac und Naproxen das schlechteste Sicherheitsprofil in Bezug auf Hepatotoxizität zu haben scheint. Dies gilt sowohl für schwere transplantationspflichtige Leberschädigungen als auch für Krankenhauseinweisungen wegen Leberschädigung. Das hepatotoxische Profil im Vergleich zu Ibuprofen variiert von schlechter in Spontanmeldungen bis hin zu vergleichbar in Bezug auf Krankenhauseinweisungen wegen Leberschädigung oder etwas besser in Bezug auf schwere transplantationspflichtige Leberschädigungen.

Das absolute Risiko für akutes Leberversagen mit Indikation zur Transplantation beträgt 5,64 [2,43-11,11] pro Million Personenjahre und 5,90 pro Milliarde definierte Tagesdosen (DDD). Das absolute Risiko für eine Krankenhauseinweisung wegen Hepatotoxizität beträgt etwa 30-35 pro 100 000 Personenjahre, und das absolute Risiko für veränderte Leberfunktionstests beträgt etwa 1 %.

Die Hepatotoxizität von Nimesulid wurde bereits im Befassungsverfahren gemäß Artikel 107 beurteilt, das durch die neuen Informationen über Fälle von fulminantem Leberversagen im Zusammenhang mit der Anwendung in Irland und der daraus resultierenden Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Nimesulid in diesem Mitgliedstaat ausgelöst wurde. Zu diesem Zeitpunkt schien die Größenordnung des erhöhten Risikos für schwere hepatische unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Nimesulid verglichen mit anderen NSAID, die in Spontanmeldungen, klinischen und epidemiologischen Studien beobachtet wurden, abgesehen von dem von Irland vorgebrachten Signal gering zu sein. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der SALT-Studie verfügbar. Die Daten der SALT-Studie sollten diesbezüglich weitere Erkenntnisse liefern. Wie im Beurteilungsbericht erörtert, war die SALT-Studie mit einigen Einschränkungen behaftet, wie z. B. der geringen Zahl von identifizierten Fällen, der Tatsache, dass es sich bei allen schweren Fällen um akutes Leberversagen handelte, und der aufgrund der sehr breiten Vertrauensbereiche nicht robusten Ergebnisse. Dennoch bestätigte die SALT-Studie das in Irland beobachtete Signal, welches in keinem anderen an der Studie beteiligten Land festgestellt wurde. Dieses Signal könnte möglicherweise auf Umwelteinflüsse oder genetische Faktoren zurückzuführen sein und bleibt noch zu klären.

Die verfügbaren Daten, einschließlich einer neuen epidemiologischen Studie (FVG-GI-Studie), bestätigen, dass alle NSAID die Magen-Darm-Schleimhaut schädigen und das Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt erhöhen können. Das Risiko von gastrointestinalen

Komplikationen durch Nimesulid ist niedriger als für Ketorolac, Piroxicam, Indometacin und Azopropazon; es ist jedoch nicht nachgewiesen, dass es sich durchweg von dem anderer NSAID wie Celecoxib, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Diclofenac, Sulindac und Meloxicam unterscheidet. Es ist jedoch zu beachten, dass keine direkten Vergleiche zur Verfügung stehen und sich die Vertrauensbereiche erheblich überlappen.

Insgesamt wird die gastrointestinale Toxizität von Nimesulid als vergleichbar mit der Toxizität anderer verfügbarer NSAID angesehen. Leberschädigungen und die gastrointestinale Toxizität zusammen genommen, liegt Nimesulid im mittleren Bereich der anderen NSAID. Das Sicherheitsprofil in Bezug auf Hepatotoxizität und gastrointestinale Toxizität ist für Nimesulid nachweislich schlechter als für alternative NSAID wie Diclofenac und Naproxen.

Die während dieser Überprüfung vorgelegten Daten ergaben keine neuen Sicherheitsbedenken in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen, die renale Sicherheit, die Hautsicherheit sowie die immunologische und neurologische Sicherheit. Das Risikoprofil von Nimesulid in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen scheint nicht besser zu sein als bei anderen NSAID. Die Daten deuten darauf hin, dass die renale Sicherheit von Nimesulid mit der anderer NSAID vergleichbar ist und auch die Hautsicherheit, die immunologische und die neurologische Sicherheit vergleichbar oder etwas günstiger ist.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Die Wirksamkeit von Nimesulid wurde in klinischen Kurzzeitstudien nachgewiesen, was mit der Indikation für die kurzzeitige Anwendung (d. h. höchstens 15-tägige Behandlung) übereinstimmt, die bereits früher eingeführt worden war, um die Risiken für Hepatotoxizität zu minimieren. Insgesamt ist Nimesulid in Indikationen für die kurzzeitige Anwendung bei Schmerzen mindestens genauso wirksam wie andere NSAID.

Es besteht ein erhöhtes Risiko der Hepatotoxizität im Zusammenhang mit Nimesulid, dessen Ausmaß nach wie vor unklar ist. Es wird festgestellt, dass 23 % der für Nimesulid gemeldeten Fälle von Leberschädigungen Patienten betrafen, die wegen eher chronischen Indikationen behandelt wurden. Deshalb sollte nach Ansicht des CHMP die Anwendung von Nimesulid auf akute Erkrankungen, d. h. die Behandlung akuter Schmerzen und primärer Dysmenorrhoe, beschränkt werden. Angesichts der Gefahr der chronischen Anwendung bei der Behandlung von Arthrose und zur weiteren Minimierung der mit Nimesulid verbundenen Risiken gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Nimesulid in dieser Indikation kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mehr aufweist.

### **Begründung der Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Nimesulid enthaltende Arzneimittel zur systemischen Anwendung.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle verfügbaren Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Nimesulid enthaltenden Arzneimitteln zur systemischen Anwendung.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die klinische Wirksamkeit von Nimesulid enthaltenden Arzneimitteln zur systemischen Anwendung in den Indikationen für die kurzzeitige Anwendung nachgewiesen wurde. Es wurde kein eindeutiger und klinisch bedeutsamer Vorteil gegenüber anderen NSAID nachgewiesen, weshalb der Ausschuss Nimesulid für ähnlich wirksam hält wie andere verfügbare NSAID.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die gastrointestinale Toxizität von Nimesulid insgesamt vergleichbar ist mit anderen NSAID, dass Nimesulid jedoch mit einem erhöhten Risiko für Hepatotoxizität verbunden ist. Das kombinierte Sicherheitsprofil in Bezug auf Hepatotoxizität und gastrointestinale Toxizität ist für Nimesulid nachweislich schlechter als für einige alternative NSAID wie Diclofenac und Naproxen. Darüber hinaus führen die Einschränkungen der zurzeit verfügbaren Daten zu Unsicherheiten in Bezug auf die Hepatotoxizität, und es bestehen nach wie vor Bedenken, insbesondere bei längerer Anwendung von Nimesulid.

- Unter Berücksichtigung der Behandlungshöchstdauer von 15 Tagen zur Minimierung des Risikos für Hepatotoxizität und zur weiteren Minimierung der mit Nimesulid verbundenen Risiken war der Ausschuss der Ansicht, dass die Anwendung von Nimesulid auf akute Erkrankungen, d. h. die Behandlung akuter Schmerzen und primärer Dysmenorrhoe, beschränkt werden sollte.
- In Anbetracht der obigen Ausführungen gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Gefahr der chronischen Anwendung von Nimesulid in der „symptomatischen Behandlung von schmerzhafter Arthrose“ besteht und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nimesulid enthaltenden Arzneimitteln zur systemischen Anwendung in dieser Indikation nicht mehr günstig ist.

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Nimesulid enthaltenden Arzneimittel zur systemischen Anwendung. Die geänderten Bedingungen sind in Anhang IV enthalten und die Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage in Anhang III.