

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter, opgesteld door het EMA**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik (zie bijlage I)

Nimesulide is een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID) met specifieke COX-2-remming die al sinds 1985 in Europa is goedgekeurd. Het middel is geïndiceerd als tweedelijnsbehandeling voor acute pijn, symptomatische behandeling van pijnlijke artrose en primaire dysmenorroe. De aanbevolen dosering is 100 mg tweemaal daags en de maximale behandelduur bedraagt 15 dagen, waarbij de kortst mogelijke behandelduur wordt aanbevolen om het optreden van bijwerkingen te minimaliseren.

Nimesulide was in 2002 onderwerp van een verwijzing krachtens artikel 31 naar het CHMP, na nationale schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen voor nimesulidebevattende geneesmiddelen in Finland en vervolgens in Spanje vanwege bezorgdheid met betrekking tot hepatotoxiciteit.

Na beoordeling van alle destijds beschikbare gegevens werd geconcludeerd dat de incidentie van hepatische reacties gerelateerd aan behandeling met nimesulide iets hoger was dan met andere NSAID's maar dat er geen sprake was van een verhoogde incidentie van ernstige hepatische reacties. Men kwam tot de conclusie dat de baten/risicoverhouding positief bleef, mits de handelsvergunningen zouden worden gewijzigd, inclusief de invoering van beperkingen voor het veilige gebruik van de middelen.

Er werd een beperking van de maximale dosis tot 100 mg tweemaal daags (met intrekking van de handelsvergunningen voor 200 mg) ingevoerd, evenals een beperking van de therapeutische indicaties tot de drie hierboven genoemde, en waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen voor gebruik en contra-indicaties. Deze verwijzingsprocedure werd in 2004 afgerond (besluit van de Europese Commissie van 26 april 2004) waarna de productinformatie werd bijgewerkt.

Na nieuwe informatie over gevallen van foudroyant leverfalen in samenhang met het gebruik van nimesulide, schorste Ierland in mei 2007 de handelsvergunningen voor alle systemische nimesulidebevattende geneesmiddelen en werd er een procedure krachtens artikel 107 in gang gezet.

De gerapporteerde gevallen vertoonden in Ierland een verband met non-A-non-B-non-paracetamolgerelateerd foudroyant leverfalen waarbij met nimesulide vaker een levertransplantatie noodzakelijk was dan met welk ander geneesmiddel ook. Enkele van deze gevallen zouden zijn vertekend door gelijktijdig optredende ziekte/gelijktijdig gebruik van hepatotoxische medicatie en een duidelijk causaal verband met nimesulide kon niet worden vastgesteld. Er werd opgemerkt dat de meeste leveraandoeningen (56%) zich na twee weken behandeling voordeden. In het algemeen en na beoordeling van de overgelegde gegevens werd geconcludeerd dat een kleine toename in het absolute risico van hepatotoxische reacties, waaronder ernstige hepatische reacties, in relatie tot nimesulide niet kon worden uitgesloten.

In het kader van deze bespreking werden de beperkte informatie over het gastro-intestinale toxiciteitsprofiel van nimesulide in vergelijking met andere NSAID's en de mogelijke gevolgen van overschakeling op andere NSAID's met een hoger gastro-intestinaal toxiciteitsrisico beoordeeld. Met het oog op de onzekerheid inzake de omvang en de determinanten van mogelijk door nimesulide geïnduceerde schade werd de baten/risicoverhouding als positief beoordeeld, mits de productinformatie en voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor alle nimesulidebevattende middelen voor systemisch gebruik zouden worden gewijzigd.

Overwegende dat de bespreking en beoordeling van de beschikbare gegevens voor nimesulide onder artikel 107 zich richtte op de hepatische veiligheid van nimesulide en dat er slechts beperkte informatie over het gastro-intestinale toxiciteitsprofiel van nimesulide werd beoordeeld, werd bovendien overeengekomen dat een volledige baten/risicobeoordeling moest worden uitgevoerd binnen het kader van een procedure uit hoofde van artikel 31, waarbij de risico's van nimesulide moesten worden afgewogen tegen de gastro-intestinale risico's van andere NSAID's.

De aanvullende maatregelen zouden bijdragen aan minimalisering van de met het gebruik van nimesulide samenhangende risico's in afwachting van de volledige baten/risicobeoordeling van de verwijzing krachtens artikel 31.

Op 19 januari 2010 zette de Europese Commissie een verwijzing in gang krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG waarbij het CHMP werd gevraagd om advies inzake de handhaving, wijziging, schorsing of intrekking van de handelsvergunningen voor nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik.

Het CHMP beoordeelde de door de houders van de handelsvergunning ingediende gegevens afkomstig van klinische en niet-klinische onderzoeken, epidemiologische onderzoeken en spontane meldingen.

Nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik zijn momenteel in 17 lidstaten uitsluitend als receptgeneesmiddel goedgekeurd en zijn slechts in 15 lidstaten op de markt (Bulgarije, Cyprus, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Italië, Letland, Litouwen, Malta, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Slovenië en de Tsjechische Republiek). Na de uitkomsten van de eerdere beoordelingen krachtens artikel 31 en artikel 107 neemt de blootstelling bij patiënten in de laatste jaren af. In het algemeen wordt de hoogste blootstelling waargenomen in Italië, Polen, Frankrijk en Griekenland. In de overige lidstaten lijkt de blootstelling in de loop van de tijd relatief stabiel te blijven.

### ***Werkzaamheid***

De werkzaamheid van nimesulide bij pijnbestrijding in samenhang met diverse inflammatoire en pijnlijke aandoeningen is voornamelijk aangetoond in kortlopende onderzoeken (maximaal vier weken) met beperkte aantallen patiënten. Hoewel er enkele resultaten in klinische onderzoeken zijn gevonden die kunnen duiden op een snel intredende analgetische werking in samenhang met het gebruik van nimesulide versus andere NSAID's, is de klinische relevantie van de gemeten verschillen wat betreft het intreden van de pijnverlichting twijfelachtig.

Op grond van de beschikbare gegevens wordt geconcludeerd dat de aangetoonde werkzaamheid van nimesulide in kortlopende klinische onderzoeken in overeenstemming is met de indicatie 'uitsluitend voor kortdurend gebruik' (d.w.z. maximaal 15 dagen behandeling), zoals eerder als beperking aangegeven om de risico's van hepatotoxiciteit te beperken. Er is geen duidelijk en klinisch belangrijk voordeel aangetoond ten opzichte van andere NSAID's en daarom was het CHMP van oordeel dat de werkzaamheid van nimesulide overeenkwam met die van andere beschikbare NSAID's.

### ***Veiligheid***

Nimesulide gaat gepaard met verhoogd risico van hepatotoxiciteit versus geen gebruik of gebruik in het verleden. Na beoordeling van alle beschikbare gegevens luidt de algemene conclusie dat nimesulide het slechtste veiligheidsprofiel voor hepatotoxiciteit lijkt te hebben vergeleken met dat van diclofenac en naproxen, zowel wat betreft ernstige leverbeschadiging die transplantatie noodzakelijk maakt als voor ziekenhuisopname vanwege leverbeschadiging. Het hepatotoxische profiel in vergelijking met dat van ibuprofen varieert van slechter wat betreft spontane meldingen, tot vergelijkbaar wat betreft ziekenhuisopnamen in verband met leverbeschadiging of iets beter voor ernstige leverbeschadiging die transplantatie noodzakelijk maakt.

Het absolute risico van acuut leverfalen als indicatie voor levertransplantatie is 5,64 [2,43-11,11] per miljoen persoonsjaren en 5,90 per miljard DDD's (gedefinieerde dagdoses). Het absolute risico van ziekenhuisopname voor hepatotoxiciteit is ongeveer 30-35 per 100.000 persoonsjaren en het absolute risico van afwijkende leverfunctietests bij benadering 1 %.

De hepatotoxiciteit van nimesulide werd eerder beoordeeld in de procedure krachtens artikel 107 die in gang werd gezet naar aanleiding van de nieuwe informatie betreffende gevallen van foudroyant leverfalen gerelateerd aan het gebruik van nimesulide in Ierland en de daaruit voortkomende schorsing van de handelsvergunningen voor nimesulide in deze lidstaat. Toentertijd leek de omvang van het verhoogde risico van ernstige hepatische bijwerkingen met nimesulide in vergelijking met andere NSAID's zoals waargenomen bij spontane meldingen en in klinische en epidemiologische onderzoeken gering, met uitzondering van het door Ierland afgegeven signaal. Daarna kwamen de resultaten van het SALT-onderzoek beschikbaar. In dit opzicht was het SALT-onderzoek een belangrijke gegevensbron dat naar verwachting meer inzicht in deze kwestie zou geven. Zoals besproken in het beoordelingsrapport werd het SALT-onderzoek gekenmerkt door een aantal beperkingen, zoals het kleine aantal geïdentificeerde gevallen, het feit dat alle ernstige gevallen acuut leverfalen betreffen en de zeer brede betrouwbaarheidsintervallen waardoor de resultaten niet robuust zijn. Niettemin bevestigde het SALT-onderzoek het in Ierland waargenomen signaal dat in geen enkel ander, bij het onderzoek betrokken land was waargenomen. Dit signaal zou het gevolg kunnen zijn van milieufactoren en genetische factoren die hierbij een rol spelen en hiervoor moet nog een verklaring worden gezocht.

De beschikbare gegevens, waaronder een nieuw epidemiologisch onderzoek (FVG GI-onderzoek), bevestigen dat alle NSAID's beschadiging van het maag-darmslijmvlies kunnen induceren en het risico van complicaties in het bovenste deel van het maag-darmkanaal kunnen verhogen. Het risico van gastro-intestinale complicaties als gevolg van nimesulide is lager dan voor ketorolac, piroxicam, indomethacine en azopropazon, maar er is niet aangetoond dat dit altijd afwijkt van

andere NSAID's als celecoxib, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac, sulindac en meloxicam. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat er geen directe vergelijkingen voorhanden zijn en dat de betrouwbaarheidsintervallen elkaar aanzienlijk overlappen.

In het algemeen wordt de gastro-intestinale toxiciteit van nimesulide als vergelijkbaar met die van andere beschikbare NSAID's beschouwd. Bij samenvoeging van leverbeschadiging en gastro-intestinale toxiciteit bevindt nimesulide zich in het middensegment van de andere NSAID's. Het veiligheidsprofiel in termen van hepatotoxiciteit en gastro-intestinale toxiciteit voor nimesulide blijkt slechter dan dat van alternatieve NSAID's als diclofenac en naproxen.

Uit de bij deze beoordeling overgelegde gegevens zijn geen nieuwe veiligheidskwesties met betrekking tot cardiovasculaire aandoeningen, renale veiligheid en de veiligheid voor huid, immuunsysteem en zenuwstelsel naar voren gekomen. Het lijkt erop dat het risicoprofiel van nimesulide voor cardiovasculaire aandoeningen niet beter is dan dat van andere NSAID's. Gegevens duiden erop dat de renale veiligheid van nimesulide vergelijkbaar is met die van andere NSAID's en ook vergelijkbaar of iets gunstiger is wat betreft de veiligheid voor huid, immuunsysteem en zenuwstelsel.

### **Baten/risicoverhouding**

De werkzaamheid van nimesulide is aangetoond in kortlopende klinische onderzoeken, wat in overeenstemming is met de indicatie voor kortdurend gebruik (d.w.z. maximaal 15 dagen behandeling), zoals eerder vastgelegd om de risico's van hepatotoxiciteit te beperken. Globaal gezien is nimesulide ten minste even effectief als andere NSAID's bij indicaties voor kortdurend gebruik bij pijn.

Nimesulide gaat gepaard met een verhoogd risico van hepatotoxiciteit, waarvan de omvang nog steeds niet duidelijk is. Er is opgemerkt dat het in 23 % van de hepatische gevallen gemeld voor nimesulide patiënten betrof die voor meer chronische indicaties werden behandeld. Daarom concludeerde het CHMP dat het gebruik van nimesulide beperkt moet blijven tot uitsluitend acute aandoeningen, d.w.z. behandeling van acute pijn en primaire dysmenorroe. Met het oog op het risico van chronisch gebruik bij de behandeling van artrose en met het oog op verdere minimalisering van de risico's gerelateerd aan nimesulide, concludeerde het CHMP dat de baten/risicobeoordeling van nimesulide voor deze indicatie niet langer positief is.

### **Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter**

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik heeft bestudeerd;
- het CHMP alle beschikbare ingediende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik heeft beoordeeld;
- het CHMP van oordeel was dat er bewijs is geleverd voor de klinische werkzaamheid van nimesulidebevattende middelen voor systemisch gebruik wat betreft de indicaties voor kortdurende behandeling; er geen duidelijk en klinisch belangrijk voordeel is aangetoond ten opzichte van andere NSAID's en dat het CHMP daarom van oordeel was dat de werkzaamheid van nimesulide overeenkwam met die van andere beschikbare NSAID's;
- het CHMP van oordeel was dat algehele gastro-intestinale toxiciteit van nimesulide vergelijkbaar is met die van andere NSAID's maar dat nimesulide gepaard gaat met een verhoogd risico van hepatotoxiciteit; is aangetoond dat het gecombineerde veiligheidsprofiel in termen van hepatotoxiciteit en gastro-intestinale toxiciteit voor nimesulide slechter is dan dat van enkele andere alternatieve NSAID's als diclofenac en naproxen; daarbij de beperkingen van de thans beschikbare gegevens leiden tot onzekerheid inzake hepatotoxiciteit en er bezorgdheid blijft bestaan, in het bijzonder bij langdurig gebruik van nimesulide;
- gezien de maximale behandelingsduur van 15 dagen voor minimalisering van het risico van hepatotoxiciteit en met het oog op een verdere minimalisering van de risico's gerelateerd aan nimesulide, het CHMP van oordeel was dat het gebruik van nimesulide beperkt moet blijven tot uitsluitend acute aandoeningen, d.w.z. behandeling van acute pijn en primaire dysmenorroe;

- het CHMP, in het licht van bovenstaande, van oordeel was dat er een risico bestaat van chronisch gebruik van nimesulide bij de 'symptomatische behandeling van pijnlijke artrose' en concludeert dat de baten/risicoverhouding van nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik voor deze indicatie niet langer gunstig is,

heeft het CHMP dan ook wijziging aanbevolen van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van nimesulidebevattende geneesmiddelen voor systemisch gebruik genoemd in bijlage I, waarvoor de voorwaarden worden uiteengezet in bijlage IV en waarvoor de wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden weergegeven in bijlage III.