

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΛΟΥΜΙΡΑΚΟΞΙΜΠΗ (Βλ. Παράρτημα Ι)

Η λουμιρακοξίμπη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) που ανήκει στην κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγονάσης-2 (COX-2) και ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση της οστεοαρθρίτιδας γονάτου και ισχίου.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 100 mg λουμιρακοξίμπης έλαβαν άδεια κυκλοφορίας το 2003 στο Ηνωμένο Βασίλειο (ΗΒ) και στη συνέχεια σε αρκετά κράτη μέλη της ΕΕ μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης (βλέπε Παράρτημα Ι για τον κατάλογο φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λουμιρακοξίμπη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ). Τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα διατίθενται υπό τις εμπορικές ονομασίες Frexocel, Hirzia, Prexige και Stellige υπό μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για από του στόματος χορήγηση.

Στις 9 Νοεμβρίου 2007, η αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου (ΜΗΡΑ) δημοσίευσε μια ταχεία προειδοποίηση με την οποία ενημέρωνε τα κράτη μέλη, τον ΕΜΕΑ και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή βάσει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως έχει τροποποιηθεί, για την πρόθεσή της να αναστείλει τις άδειες κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λουμιρακοξίμπη και κυκλοφορούν στα κράτη μέλη. Στην αξιολόγησή της η ΜΗΡΑ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λουμιρακοξίμπη σε δοσολογία 100 mg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.

Η CHMP συζήτησε το θέμα κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της τον Νοέμβριο του 2007, οπότε και εκκινήθηκε η διαδικασία βάσει του άρθρου 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε.

Ασφάλεια

Σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές υπάρχουν αποδείξεις ότι η λουμιρακοξίμπη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τη ναπροξένη, την ιβουπροφαίνη και την κελεκοξίμπη. Επιπλέον, παρελήφθησαν ορισμένες αυθόρμητες αναφορές ηπατικών διαταραχών που σχετίζονται με τη χρήση λουμιρακοξίμπης (συνολικά 181 αναφορές έως τις 15 Νοεμβρίου 2007), 74 εκ των οποίων κρίθηκε ότι αφορούν την λουμιρακοξίμπη και είναι σοβαρές. Παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις χορήγησης 200 ή 400 mg, έχουν υποβληθεί αναφορές και για τη δόση των 100 mg, που αποτελεί την εγκεκριμένη δόση στην ΕΕ. Η έκταση του κινδύνου με βάση μόνο τα στοιχεία από τις αυθόρμητες αναφορές δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί με αξιοπιστία. Τα διαθέσιμα δεδομένα (αποτελέσματα κλινικών δοκιμών και αυθόρμητες αναφορές) υποδεικνύουν επίδραση η οποία σχετίζεται με τη δόση και πιθανώς με τη διάρκεια της θεραπείας, παρά το γεγονός ότι ορισμένα περιστατικά (ακόμη και με τη δόση των 100 mg) παρατηρήθηκαν μετά από μικρής διάρκειας θεραπεία.

Είναι αποδεκτό ότι η λουμιρακοξίμπη, λαμβανόμενη σε δόση 100 mg άπαξ ημερησίως, είναι καταλληλότερη σε ό,τι αφορά τη γαστρεντερική ασφάλεια από τα 1000 mg ναπροξένης και 2400 mg ιβουπροφαίνης. Ωστόσο, είναι άγνωστο και αμφισβητήσιμο εάν τα συγκεκριμένα πλεονεκτήματα διατηρούνται σε περίπτωση που το ΜΣΑΦ συγχρησιμοποιείται με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ή σε περίπτωση που χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συντρέχουσα χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Δεν καταδείχθηκε κανένα πλεονέκτημα της λουμιρακοξίμπης σε σύγκριση με την σελεκοξίμπη, άλλου αναστολέα COX-2, σε ό,τι αφορά την γαστρεντερική επίδραση.

Επί του παρόντος εφαρμόζονται αρκετά μέτρα περιορισμού του κινδύνου, όπως αντενδείξεις σε ασθενείς με υπάρχουσα ή προηγούμενη ηπατική δυσλειτουργία ή ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα καθώς και συστάσεις για τη διεξαγωγή ηπατικών εξετάσεων

τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια αυτής. Ωστόσο, οι διαθέσιμες αποδείξεις (σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ανάλυση των αναφορών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες) υποδεικνύουν ότι οι υπάρχουσες απαιτήσεις παρακολούθησης και τα λοιπά μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου ενδέχεται να είναι ανεπαρκή για την εγγύηση της ασφάλειας των ασθενών.

Στα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνεται η μείωση του μεγέθους της συσκευασίας ώστε να επαρκεί για 2 εβδομάδες θεραπείας, η δημιουργία αρχείου καταγραφής της θεραπείας και η διεξαγωγή μακροχρόνιας επιδημιολογικής μελέτης κοόρτης. Όμως, η θεραπεία τόσο σύντομης διάρκειας δεν είναι συμβατή με την αποτελεσματική διαχείριση μιας χρόνιας νόσου (οστεοαρθρίτιδα γονάτου και ισχίου) και, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά της νόσου, η επαναχορήγηση της λουμιρακοξίμπης θα ήταν απαραίτητη. Είναι επίσης σημαντικό ότι το χρονικό διάστημα μεταξύ των περιόδων θεραπείας και η συχνότητα διεξαγωγής των εξετάσεων ήπατος που απαιτούνται για την επαρκή εγγύηση της ασφαλούς χρήσης δεν είναι γνωστά. Επιπλέον, ο κίνδυνος «μη εγκεκριμένης» χρήσης του φαρμάκου σε δόσεις υψηλότερες από τις εγκεκριμένες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το συνιστώμενο ήγειρε πρόσθετες ανησυχίες λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου που συνδέεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Συμπερασματικά, οι υπάρχοντες και καινούριοι προτεινόμενοι περιορισμοί δεν κρίνονται επαρκώς καθησυχαστικοί για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ηπατικών ενεργειών όπως αυτές που έχουν αναφερθεί στις αυθόρμητες αναφορές.

Σχέση ωφέλειας-κινδύνου

Η λουμιρακοξίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας γονάτου και ισχίου, μιας χρόνιας αλλά μη απειλητικής για τη ζωή νόσου, που συνήθως απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία. Η λουμιρακοξίμπη κατέδειξε πλεονέκτημα σε ό,τι αφορά τη γαστρεντερική επίδραση σε σύγκριση με υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ. Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες με συγκρίσιμο προφίλ γαστρεντερικής ασφάλειας, στις οποίες περιλαμβάνονται και άλλοι αναστολείς COX-2 ή ΜΣΑΦ που χορηγούνται σε συνδυασμό με γαστροπροστασία. Ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης σοβαρών ανεπιθύμητων ηπατοτοξικών ενεργειών με τη λουμιρακοξίμπη έχει αναγνωρισθεί και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εμφάνισής τους σε αρχικό στάδιο της θεραπείας. Τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν θεωρείται ότι διασφαλίζουν επαρκώς την ασφάλεια των ασθενών ούτε κρίνονται ρεαλιστικά με βάση την εγκεκριμένη κλινική ένδειξη.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ως άνω στοιχεία, η CHMP έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας-κινδύνου για την λουμιρακοξίμπη δεν κρίνεται θετική και εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα I.

ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι,

Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως έχει τροποποιηθεί, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λουμιρακοξίμη σε δόση 100 mg.

Η επιτροπή έκρινε ότι η λουμιρακοξίμη ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση της οστεοαρθρίτιδας γονάτου και ισχίου και ότι η εν λόγω πάθηση δεν είναι απειλητική για τη ζωή. Επιπλέον, η επιτροπή επεσήμανε ότι διατίθενται και άλλες εναλλακτικές θεραπείες.

Η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχει αυξανόμενος αριθμός αποδείξεων για τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με την λουμιρακοξίμη σε δόση των 100 mg και, σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεσολάβηση μικρού χρονικού διαστήματος μέχρι την εκδήλωση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η επιτροπή έκρινε ότι τα προτεινόμενα μέτρα για τον περιορισμό του κινδύνου δεν εγγυώνται επαρκώς την ασφάλεια του ασθενούς και δεν κρίνονται ρεαλιστικά με βάση την εγκεκριμένη κλινική ένδειξη.

Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση ωφέλειας-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λουμιρακοξίμη σε δόση των 100 mg δεν είναι θετική.

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 107 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού διατύπωσε γνώμη στις 13 Δεκεμβρίου 2007 εισηγούμενη την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λουμιρακοξίμη και αναφέρονται στο Παράρτημα 1. Επίσης, η CHMP εισηγήθηκε την αναγκαιότητα λήψης προσωρινών μέτρων προκειμένου να προστατευθεί η δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, η επιτροπή εισηγήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή την αναστολή της κυκλοφορίας και χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λουμιρακοξίμη πάραυτα σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εν αναμονή της υιοθέτησης τελικών μέτρων.