

**LIITE II**

**EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTELUT  
MYYNTELUPUEN PERUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### YHTEENVETO LUMIRAKOKSIBIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELISESTÄ ARVIONNISTA (katso liite I)

Lumirakoksibi on steroidia sisältämätön tulehduskipulääke (NSAID), joka kuuluu syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) selektiivisten estäjien ryhmään. Sen käyttöaihe on oireiden lievittäminen polven ja lonkan nivelrikon hoidossa.

Lääkevalmisteet, jotka sisältävät 100 mg lumirakoksibia, saivat myyntiluvan Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 2003, ja niillä on myyntilupa monissa EU:n jäsenvaltioissa keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta (liitteessä I luetellaan lumirakoksibia sisältävät lääkevalmisteet, joilla on myyntilupa EU:ssa). Näitä lääkevalmisteita saa suun kautta otettavina kalvopäällysteisinä tabletteina kauppanimillä Frexocel, Hirzia, Prexige ja Stellige.

Yhdistyneen kuningaskunnan toimivaltainen viranomainen (MHRA) antoi 9.1.2007 RAS-ilmoituksen (Rapid Alert System), jossa tiedotettiin jäsenvaltioille, EMEA:lle ja Euroopan komissiolle muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisesti aikomuksesta peruuttaa väliaikaisesti lumirakoksibia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat Yhdistyneessä kuningaskunnassa. MHRA katsoi arviossaan, että 100 mg:n annoksena lumirakoksibiin liittyi lisääntynyt hepatotoksisuuden riski.

CHMP käsitteli asiaa marraskuun 2007 täysistunnossaan ja aloitti muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan mukaiset toimenpiteet.

### Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on saatu todisteita siitä, että lumirakoksibiin liittyi korkeampi maksan kohdistuvien haittavaikutusten riski kuin naprokseeniin, ibuprofeeniin ja selekoksibiin. Lisäksi on saatu useita spontaaneja ilmoituksia (15.11.2007 mennessä kaikkiaan 181) lumirakoksibin käyttöön liittyvistä maksan toimintahäiriöistä, mukaan lukien 74 ilmoitusta, joiden arvioitiin liittyvän lumirakoksibiin ja olevan vakavia. Vaikkakin suurin osa näistä tapahtumista koski 200 tai 400 mg:n annoksia, ilmoituksia on annettu myös EU:ssa hyväksytystä 100 mg:n annoksesta. Spontaanien ilmoitusten määrän perusteella ei ole mahdollista arvioida luotettavasti riskin suuruutta. Saatavilla olevat tiedot (kliinisten lääkekokeiden tulokset ja spontaanit ilmoitukset) viittaavat haittavaikutuksen olevan yhteydessä käytettyyn annokseen ja mahdollisesti käytön keston, vaikkakin joissakin tapauksissa haittavaikutus (vain 100 mg:n annoksena) havaittiin jo lyhytaikaisen hoidon jälkeen.

Kerran päivässä annetun 100 mg lumirakoksibiannoksen tiedetään olevan turvallisempi maha-suolikanavalle kuin naprokseeni 1 000 mg ja ibuprofeeni 2 400 mg. Ei kuitenkaan tiedetä ja on kyseenalaista, säilyisivätkö nämä edut, jos NSAID annettaisiin yhdessä protonipumpun estäjän kanssa, tai jos potilaat ottavat samalla pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa. Lumirakoksibilla ei ole osoitettu olevan maha-suolikanavaan liittyvää etua verrattuna selekoksibiin, joka on toinen COX-2:n estäjä.

Useita riskinminimointitoimia on tällä hetkellä käytössä, mukaan lukien kontraindikointi potilailla, joilla on tai on ollut maksan toimintahäiriö tai joita hoidetaan muilla hepatotoksisilla lääkkeillä, sekä suositukset seurata lääkkeen vaikutusta maksakokein lähtötilanteessa ja hoidon aikana. Saatavilla olevat (viimeisimpään haittavaikutusilmoitusten analyysiin perustuvat) todisteet viittaavat kuitenkin siihen, että nykyiset seuranta-vaatimukset ja muut riskin minimointitoimenpiteet eivät kenties riitä takaamaan riittävää potilasturvallisuutta.

Myyntiluvan haltijan ehdottamiin muihin riskinminimointitoimiin kuuluivat pakkauskoon rajoittaminen kahden viikon hoitoon, hoitorekisterin käyttöönotto ja pitkäaikainen epidemiologinen kohorttitutkimus. Tämänkaltainen lyhytaikainen hoito ei kuitenkaan ole yhteensopiva kroonisen taudin (polven ja lonkan nivelrikon) tehokkaan hoidon kanssa. Kun taudin piirteet otetaan huomioon, lumirakoksibin uusi anto olisi välttämätöntä. Tärkeää on kuitenkin se, että ei tiedetä, kuinka pitkä

tauko hoitojaksojen välillä tulisi olla ja kuinka usein maksatestejä tulisi tehdä, jotta valmisteen käyttöturvallisuus voitaisiin taata. Koska annos ja käytön kesto saattavat vaikuttaa riskin lisääntymiseen, lisähuolenaiheena olivat myös alkuperäistarkoituksesta poikkeavat suuremmat annokset suositeltua pitempinä jaksoina. Näin ollen nykyisiä ja uusia ehdotettuja rajoituksia ei pidetä riittävän vakuuttavina estämään sellaisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski, joista on saatu spontaaneja ilmoituksia.

### **Hyöty/riski**

Lumirakoksibia käytetään hoitamaan polven ja lonkan nivelrikkoa. Tämä on krooninen mutta ei hengenvaarallinen tauti, jossa pitkäaikainen hoito on yleensä tarpeen. Lumirakoksibin on osoitettu olevan maha-suolikanavan kannalta edullinen korkeisiin NSAID-annoksiin verrattuna. Kuitenkin on olemassa vaihtoehtoja, joilla on vertailukelpoinen maha-suolikanavan turvallisuusprofiili, mukaan lukien muut COX-2:n estäjät tai yhdessä maha suojaavan lääkkeen kanssa annettu NSAID. Lumirakoksibiin on tunnistettu liittyvän lisääntynyt riski vakavista hepatotoksisista haittavaikutuksista, eikä niiden puhkeamista jo varhain voida sulkea pois. Ehdotettujen riskinminimointitoimien ei ajatella varmistavan riittävää potilasturvallisuutta, eikä niitä pidetä realistisina hyväksyty klininen käyttöaihe huomioon ottaen.

Nämä kaikki tekijät huomioon ottaen CHMP katsoi, ettei lumirakoksibin hyöty/riski-suhde ole edullinen ja suositteli liitteen I sisältämien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

## **MYYNTELUPIEN PERUUTTAMISEN PERUSTEET**

Komitea on tarkastellut muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisia toimenpiteitä lääkevalmisteiden osalta, jotka sisältävät lumirakoksibia 100 mg:n annoksena.

Komitea totesi lumirakoksibin käyttöaiheen olevan polven ja lonkan nivelrikon oireiden lievittäminen; kyseessä ei ole hengenvaarallinen tauti. Lisäksi komitea totesi, että vaihtoehtoisia hoitoja on saatavilla.

Komitea katsoi, että lumirakoksibin hepatotoksisuuden riskistä 100 mg:n annoksena on yhä enemmän näyttöä, ja joissakin tapauksissa haittavaikutusten ilmenemistä jo varhain ei voida sulkea pois.

Komitea katsoi, että ehdotetut riskinminimointitoimet eivät voi varmistaa riittävää potilasturvallisuutta, eikä toimia pidetä realistisina hyväksytyt kliininen käyttöaihe huomioon ottaen.

Edellä mainittujen havaintojen valossa komitea katsoi, että lumirakoksibin hyöty/riski-suhde sellaisilla lääkevalmisteilla, jotka sisältävät lumirakoksibia 100 mg, ei ole edullinen.

Muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 2 kohdan mukaisesti viraston lääkekomitea (CHMP) laati 13. joulukuuta 2007 lausunnon, jossa suositeltiin myyntilupien peruuttamista kaikilta liitteessä I mainituilta lumirakoksibia sisältäviltä lääkevalmisteilta. CHMP suositteli myös, että kansalaisten terveyden suojelemiseksi tarvitaan tilapäistoimenpiteitä. Tästä syystä CHMP suosittelee Euroopan komissiolle, että lumirakoksibia sisältävien lääkevalmisteiden myynti ja käyttö keskeytetään välittömästi kaikissa asianosaisissa EU:n jäsenvaltioissa lopullisten toimenpiteiden täytäntöönpanoa odottaessa.