

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS
TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

VAISTŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA LUMIRAKOKSIBO, BENDRA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (žr. I priedą)

Lumirakoksibas yra nesteroidinis prieš uždegimą vaistas (NSPUV), priklausantis selektyviems ciklooksigenazės inhibitoriams (COX-2), skirtas klubikaulio ir kelio osteoartrito simptomams palengvinti.

2003 metais Jungtinėje karalystėje (JK) buvo užregistruoti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 100 mg lumirakoksibo, Jie taip pat yra registruoti daugelyje ES valstybių narių (žr. I priede pateiktą vaistų, kurių sudėtyje yra lumirakoksibo ir kuriais leidžiama prekiauti ES, sąrašą). Jie tiekiami geriamų tablečių su apvalkalu pavidalu, firminiais Frexocel, Hirzia, Prexige ir Stellige pavadinimais.

2007 m. lapkričio 9 d. Jungtinės Karalystės kompetentinga institucija (MHRA) paskelbė skubų pranešimą dėl pavojaus, kuriame pranešė valstybėms narėms, EMEA ir Europos Komisijai, kad ji, remdamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EC 107 straipsnio nuostatomis, nusprendė sustabdyti vaistų, kurių sudėtyje yra lumirakoksibo, rinkodaros teisės galiojimą Jungtinėje Karalystėje. MHRA nutarė, kad 100 mg lumirakoksibo dozių vartojimas padidina hepatotoksinio poveikio riziką.

CHMP išnagrinėjo šį klausimą 2007 m. lapkričio mėn. surengtame plenariniame posėdyje, kuriame buvo pradėta iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EC 107 straipsnio 2 dalyje numatyta procedūra.

Saugumas

Klinikinių tyrimų metu buvo įrodyta, kad lumirakoksibas daug dažniau sukelia nepageidaujamą poveikį kepenims, nei naproksenas, ibuprofenas ir celokoksibas. Be to, buvo gauta daug atsitiktinių pranešimų apie kepenų pažeidimus vartojant lumirakoksibą (iki 2007 m. lapkričio 15 d. gautas 181 pranešimas), tarp jų – 74 pranešimai apie sunkius kepenų pažeidimus, kurie buvo siejami su lumirakoksibo vartojimu. Nors dauguma kepenų pažeidimų buvo vartojant 200 arba 400 mg dozę, bet buvo atvejų kai kepenis pažeisdavo ir 100 mg (ši dozė patvirtinta ES). Tačiau neįmanoma tiksliai įvertinti rizikos remiantis tik atsitiktiniais pranešimais. Turimi duomenys (klinikiniai tyrimai ir atsitiktiniai pranešimai) rodo nuo dozės ir vartojimo trukmės priklausantį poveikį, tačiau kai kuriais atvejais (net ir vartojant 100 mg) poveikis matomas net po labai trumpo laikotarpio.

Pripažinta, kad vartojant 100 mg lumirakoksibo dozes kartą per parą, skrandis ir žarnynas būna apsaugotas daug labiau, nei vartojant 1000 mg naprokseno arba 2400 mg ibuprofeno dozes. Tačiau nėra žinoma ir dar neįrodyta ar šis privalumas išlieka kai NSPUV yra skiriamas kartu su protonų siurblio inhibitoriais, arba pacientams, vartojantiems nedidelę acetilsalicilo rūgšties dozę. Vartojant lumirakoksibą, nebuvo nustatyta jokios papildomos naudos skrandžiui ir žarnynui, lyginant su celokoksibu (kitu COX-2 inhibitoriumi).

Jau dabar imtasi kai kurių saugumo priemonių, tarp jų draudimas skirti vaistą pacientams su buvusiu ar esamu inkstų funkcijos sutrikimu arba gydomais kitais hepatotoksiniais vaistais, bei rekomendacija stebėti kepenų veiklą gydymo pradžioje ir gydymo metu. Tačiau, turimi duomenys (pagrįsti paskutiniais šalutinio poveikio tyrimų duomenimis) rodo, kad šiuo metu įvesti kepenų funkcijos stebėjimo reikalavimai ir kiti rizikos mažinimo būdai negali tinkamai užtikrinti pacientų saugumo.

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė keletą pavojų mažinančių priemonių (pvz., apriboti pakelio dydį 2 savaitėms gydymui, įdiegti gydymo registravimą ir atlikti ilgai trunkantį epidemiologinį kohortinį tyrimą). Tačiau, toks trumpas gydymas nesuderinamas su veiksminga lėtinės ligos terapija (klubo ir kelių osteoartritas), o atsižvelgiant į ligos pobūdį preparatą vis tiek reikės skirti pakartotinai. Be to, nėra žinomas tikslus laiko tarpas tarp gydymo periodų ir kepenų funkcijos tyrimų, kuris galėtų užtikrinti saugų preparato vartojimą. Taip pat yra pavojus, kad pacientai gali vartoti preparatą per ilgai arba per didelėmis dozėmis, o tai dar labiau padidina riziką, nes pažeidimas priklauso nuo

preparato vartojimo trukmės ir dozės. Taigi, dabartinių ir naujai pasiūlytų priemonių nepakanka tinkamai sumažinti kepenų pažeidimo pavojų, apie kurį žinoma iš atsitiktinių pranešimų.

Naudos ir pavojaus santykis

Lumirakoksibas skiriamas klubikaulio ir kelio osteoartritui (lėtinė, ilgai gydoma, bet nesukelianti pavojaus gyvybei liga) gydyti. Pripažinta, kad vartojant lumirakoksibą, skrandis ir žarnynas būna apsaugotas daug labiau, nei vartojant dideles NSPUV dozes. Tačiau taip pat galima vartoti panašų apsauginį poveikį skrandžiui ir žarnynui turinčius kitus preparatus, tokius kaip kitus COX-2 inhibitorius arba NSPUV vartojamus su skrandį apsaugančiais preparatais. Buvo nustatyta, kad vartojant lumirakoksibą stipriai padidėja stipraus kepenų pažeidimo, kurio pradžia gali būti ankstyva, rizika. Naujai pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka tinkamai sumažinti kepenų pažeidimo pavojų ir užtikrinti pacientų saugumą, be to jų neįmanoma priskirti prie patvirtintų klinikinių indikacijų.

Komitetas nusprendė, kad remiantis ankstesnėmis išvadomis lumirakoksibo naudos ir pavojaus santykis yra neigiamas ir rekomendavo sustabdyti I priede išvardytų vaistų rinkodaros teisės galiojimą.

RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PAGRINDAS

Kadangi

Komitetas apsvarstė pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį perduotą klausimą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 100 mg lumirakoksibo;

Komitetas nusprendė, kad lumirakoksibas skiriamas klubikaulio ir kelio osteoartrito simptomams palengvinti, o tai nėra mirtina liga. Be to, Komitetas pažymėjo, kad yra alternatyvus gydymas;

Komitetas nusprendė, kad daugėja faktų apie 100 mg lumirakoksibo dozės hepatotoksinio poveikio riziką, o atskirais atvejais hepatotoksinio poveikis gali pasireikšti anksti;

Komitetas nusprendė, kad naujai pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant tinkamai sumažinti kepenų pažeidimo pavojų ir užtikrinti pacientų saugumą, be to jų neįmanoma priskirti prie patvirtintų klinikinių indikacijų;

Komitetas nusprendė, kad remiantis ankstesnėmis išvadamis vaistų, kurių sudėtyje yra 100 mg lumirakoksibo, naudos ir pavojaus santykis yra neigiamas.

Remdamasis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnio 2 dalies nuostatomis, Žmonėms skirtų vaistų komitetas (CHMP) 2007 m. gruodžio 13 d. nuomone rekomendavo sustabdyti I priede išvardytų vaistų, kurių sudėtyje yra lumirakoksibo, rinkodaros teisės galiojimą. Komitetas taip pat rekomendavo imtis laikinų priemonių visuomenės sveikatai apsaugoti ir patarė Europos Komisijai sustabdyti visų vaistų, kurių sudėtyje yra lumirakoksibo, vartojimą ir prekybą visose ES valstybėse narėse, kol nebus atliktas galutinis įvertinimas.