

**ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH LUMIRAKOKSYB (patrz: Aneks I)

Lumirakoksyb jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2), które zalecane są w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego.

Produkty lecznicze zawierające lumirakoksyb w dawce 100 mg zostały dopuszczone do obrotu w Wielkiej Brytanii (UK) w 2003 roku. W wyniku zastosowania procedury wzajemnego uznania produkty te zostały dopuszczone do obrotu także w kilku państwach członkowskich UE (patrz: Aneks I przedstawiający wykaz produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb, które zostały dopuszczone do obrotu w UE). Produkty te w postaci powlekanych tabletek do stosowania doustnego dostępne są pod nazwami: Frexocel, Hirzia, Prexige oraz Stellige.

Dnia 9 listopada 2007 r., brytyjski organ nadzorczy (MHRA) powiadomił za pomocą systemu szybkiego ostrzegania państwa członkowskie, Europejską Agencję ds. Leków (EMA) oraz Komisję Europejską, zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, o zamiarze zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb w swoim państwie członkowskim. W swojej ocenie MHRA stwierdziła, że stosowanie lumirakoksybu w dawce 100 mg wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) omówił powyższą kwestię podczas posiedzenia plenarnego w listopadzie 2007 roku. Następnie rozpoczęto procedurę zgodną z art. 107 ust.2 dyrektywy 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami.

#### **Bezpieczeństwo**

W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie lumirakoksybu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wątrobowych reakcji niepożądanych w porównaniu z naproksenem, ibuprofenem i celekoksybem. Co więcej, otrzymano szereg spontanicznych zgłoszeń wystąpienia zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem lumirakoksybu (łącznie 181 zgłoszeń do 15 listopada 2007 r.). W przypadku 74 zgłoszeń potwierdzono związek tych zaburzeń ze stosowaniem lumirakoksybu i uznano, że miały one poważny przebieg. Większość powyższych zdarzeń zgłoszono w przypadku stosowania dawki o objętości 200 lub 400 mg, jednakże przyjęto również zgłoszenia dotyczące dawki 100 mg, która stanowi dawkę zatwierdzoną na terenie UE. Nie można wiarygodnie oszacować wielkości ryzyka na podstawie odsetka spontanicznych zgłoszeń. Dostępne dane (wyniki badań klinicznych oraz spontaniczne zgłoszenia) sugerują, że działania niepożądane są zależne od dawki i prawdopodobnie od długości trwania leczenia, jednakże niektóre przypadki (również w przypadku dawki 100 mg) odnotowano po krótkim okresie leczenia.

W badaniach potwierdzono, że lumirakoksyb stosowany w dawce 100 mg raz dziennie zapewnia większe bezpieczeństwo żołądkowo-jelitowe w porównaniu z naproksenem w dawce 1000 mg oraz ibuprofenem w dawce 2400 mg. Natomiast nie wiadomo – i pozostaje to sporną kwestią – czy korzyści te utrzymywałyby się w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ z inhibitorem pompy protonowej lub w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie niewielkie dawki kwasu acetylosalicylowego. Nie wykazano żadnych korzyści żołądkowo-jelitowych związanych ze stosowaniem lumirakoksybu w porównaniu z celekoksybem, innym inhibitorem COX-2.

Wprowadzono już pewne środki mające na celu ograniczenie ryzyka do minimum, w tym przeciwwskazanie dotyczące pacjentów, u których w przeszłości lub obecnie stwierdzono zaburzenie czynności wątroby lub którzy leczeni są innymi lekami hepatotoksycznymi; jak również zalecenie wykonywania testów monitorujących czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie terapii. Jednakże, dostępne dowody (uzyskane na podstawie najnowszej analizy raportów dotyczących zdarzeń niepożądanych) sugerują, że obowiązujące obecnie wymogi dotyczące monitorowania oraz

inne środki mające na celu ograniczenie ryzyka do minimum mogą być niewystarczające do zagwarantowania dostatecznego bezpieczeństwa pacjenta.

Dodatkowe środki mające na celu ograniczenie ryzyka do minimum, zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, obejmowały zmniejszenie wielkości opakowania tak, aby zawierało dawkę leku wystarczającą jedynie na 2-tygodniowe leczenie, wprowadzenie rejestru leczenia oraz długotrwałe epidemiologiczne badanie kohortowe. Jednakże, tak krótki okres terapii nie pozwala na skuteczne leczenie przewlekłej choroby (choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego i biodrowego), dlatego też, biorąc pod uwagę cechy choroby, konieczne byłoby ponowne podanie lumirakoksybu. Istotne jest to, że nie jest znany odstęp czasu pomiędzy okresami leczenia oraz częstość testów monitorujących czynność wątroby, które należałoby wykonywać, aby w wystarczającym stopniu zagwarantować bezpieczne stosowanie leku. Co więcej, ryzyko „pozarejestacyjnego” stosowania leku w dawkach większych niż zatwierdzone, przez dłuższy okres czasu niż zalecana długość terapii, wzbudziły dodatkowe obawy ze względu na potencjalny wzrost ryzyka zależny od dawki i długości przyjmowania leku. Podsumowując, uważa się, że obecne i nowo proponowane ograniczenia nie są wystarczające, aby mogły zapobiegać ryzyku wystąpienia wątrobowych reakcji niepożądanych, takich jak powyższe zdarzenia zgłoszone spontanicznie.

### **Korzyści/zagrożenia**

Lumirakoksyb jest wskazany w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego, która jest chorobą przewlekłą, niezagrażającą życiu i wymagającą zazwyczaj długotrwałego leczenia. Wykazano korzyści żołądkowo-jelitowe związane ze stosowaniem lumirakoksybu w porównaniu z dużymi dawkami NLPZ. Jednakże, istnieją alternatywne metody leczenia charakteryzujące się porównywalnym profilem bezpieczeństwa żołądkowo-jelitowego, do których należą inne inhibitory COX-2 lub NLPZ stosowane razem z gastroprotekcją. Podczas stosowania lumirakoksybu zaobserwowano zwiększone ryzyko poważnych hepatotoksycznych reakcji niepożądanych, w przypadku których nie można wykluczyć wczesnego wystąpienia. Nie uważa się, aby proponowane środki mające na celu ograniczenie ryzyka do minimum mogły zagwarantować odpowiednie bezpieczeństwo pacjenta, jak również nie są one uważane za realistyczne ze względu na zatwierdzone wskazanie kliniczne dla leku.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe elementy, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku lumirakoksybu jest negatywny i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów medycznych podanych w Załączniku I.

## **PODSTAWY ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zważywszy, że:

Komitet rozpatrzył procedurę określoną w art. 107 dyrektywy 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami, w przypadku produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb w dawce 100 mg.

Komitet rozważył fakt, że lumirakoksyb jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego oraz, że schorzenie to nie jest chorobą zagrażającą życiu. Co więcej, Komitet zauważył, że dostępne są alternatywne metody leczenia tej dolegliwości.

Komitet uznał, że istnieje coraz więcej dowodów wskazujących na ryzyko hepatotoksyczności związane ze stosowaniem lumirakoksybu w dawce 100 mg. Co więcej, Komitet uznał, że w niektórych przypadkach nie można wykluczyć szybkiego wystąpienia hepatotoksyczności.

Komitet uznał, że proponowane środki mające na celu ograniczenie ryzyka do minimum nie mogą zagwarantować dostatecznego bezpieczeństwa pacjenta, jak również, że nie są one realistyczne biorąc pod uwagę zatwierdzone wskazanie kliniczne dla leku.

W świetle powyższych wniosków, Komitet podsumował, że bilans korzyści/ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb w dawce 100 mg jest negatywny.

Zgodnie z postanowieniami art. 107 ust.2 dyrektywy 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami, 13 grudnia 2007 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał decyzję zalecającą zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb wymienionych w Załączniku I. CHMP zalecił również podjęcie tymczasowych środków koniecznych do ochrony zdrowia publicznego. Dlatego też, Komitet zaleca, aby Komisja Europejska bezzwłocznie zawiesiła sprzedaż oraz stosowanie produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich UE w oczekiwaniu na przyjęcie ostatecznych środków.