

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA PREKLIC DOVOLJENJ ZA PROMET Z
ZDRAVILI, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO LUMIRAKOKSIB (glejte Dodatek I)

Lumirakoksib je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSPZ) iz skupine selektivnih zaviralcev ciklooksigenaze-2 (COX-2), ki je indicirano za lajšanje simptomov pri zdravljenju osteoartritisa kolena in kolka.

Zdravila, ki vsebujejo 100 mg lumirakoksiba, so bila leta 2003 odobrena v Združenem kraljestvu in nato v številnih državah članicah EU po postopku medsebojnega priznavanja (glejte Dodatek I, kjer je seznam vseh v EU odobrenih zdravil, ki vsebujejo lumirakoksib). Ta zdravila so dostopna pod izmišljenimi imeni Frexocel, Hirzia, Prexige in Stellige v obliki filmsko obloženih tablet za peroralno uporabo.

Britanski pristojni organ (MHRA) je 9. novembra 2007 izdal hitro obvestilo, s katerim je v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, obvestil države članice, agencijo EMEA in Evropsko komisijo o nameravanem zadržanju dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo lumirakoksib, v svoji državi. MHRA v svojem vrednotenju meni, da je 100 mg odmerek lumirakoksiba povezan s povečanim tveganjem hepatotoksičnosti.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je o tem razpravljal na plenarnem zasedanju novembra 2007, kjer se je začel postopek v skladu s členom 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

Varnost

V kliničnih preizkušanjih so dokazali, da je lumirakoksib v primerjavi z naproksenom, ibuprofenom in celekoksibom povezan z večjim tveganjem za neželene reakcije v jetrih. Poleg tega so prejeli več spontanih poročil o boleznih jeter, ki so bile povezane z uporabo lumirakoksiba (skupno 181 do 15. novembra 2007), vključno s 74 poročili, za katere so presodili, da so povezana z lumirakoksibom in da so resna. Večina teh dogodkov je bila opisanih za odmerka 200 in 400 mg, vendar so bila poročila tudi za odmerek 100 mg, ki je odobren v EU. Na osnovi spontanega poročanja ni mogoče zanesljivo oceniti obsega tveganja. Razpoložljivi podatki (rezultati kliničnih preizkušanj in podatkov iz spontanih poročil) kažejo, da gre za učinek, odvisen od odmerka in morda trajanja, čeprav je do nekaterih primerov (tudi pri odmerku 100 mg) prišlo po kratkem obdobju zdravljenja.

Priznava se, da ima 100 mg lumirakoksiba enkrat dnevno prednost pred 1000 mg naproksena in 2400 mg ibuprofena zaradi varnosti za prebavila. Vendar je neznano in vprašljivo, ali se ta prednost ohrani, če NSPZ jemljemo sočasno z zaviralcem protonske črpalke ali če bolniki sočasno jemljejo nizek odmerek acetilsalicilne kisline. Prednost lumirakoksiba v zvezi z varnostjo za prebavila ni bila dokazana v primerjavi s celekoksibom, ki je drug zaviralec COX-2.

Trenutno se izvaja več ukrepov za čim večje zmanjšanje tveganja, vključno z uvedbo kontraindikacije za bolnike z obstoječo ali anamnestično disfunkcijo jeter ali za bolnike, ki se zdravijo z drugimi hepatotoksičnimi zdravili, in s priporočili za izvajanje preiskav jeter pred zdravljenjem in med zdravljenjem. Vendar razpoložljivi dokazi (na osnovi najnovjših analiz poročil o neželenih reakcijah) kažejo, da obstoječe zahteve po spremljanju in drugih ukrepih za čim večje zmanjšanje tveganja morda niso zadostne za primerno jamstvo varnosti bolnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal dodatne ukrepe za čim večje zmanjšanje tveganja, vključno z omejitvijo velikosti pakiranja, da zadostuje za 2 tedna zdravljenja, uvedbo registra zdravljenja in dolgoročno epidemiološko kohortno študijo. Vendar takšno kratkotrajno zdravljenje ni združljivo z učinkovitim obvladovanjem kronične bolezni (osteoartritisa kolena in kolka), saj bi bilo treba lumirakoksib zaradi narave bolezni uporabiti ponovno. Pomembno je, da ni ugotovljen interval med obdobji zdravljenja in pogostostjo preiskav jeter, ki bi zadostno zagotovila

varno uporabo zdravila. Poleg tega zbuja dodatne zadržke tveganje „neprimerne“ uporabe odmerkov, ki so višji od odobrenih, za dlje časa, kot je odobreno, zaradi tveganja, ki se potencialno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Zaključujemo, da trenutno veljavnih in na novo predlaganih omejitev ne štejemo za zadostno zagotovilo preprečitve tveganja neželenih učinkov v jetrih, kakršni so bili navedeni v spontanah poročilih.

Koristi/tveganja

Lumirakoksib je indiciran za zdravljenje osteoartritisa kolena in kolka, kronične bolezni, ki ne ogroža življenja, vendar je običajno potrebno dolgotrajno zdravljenje. Dokazali so, da ima pri uporabi višjih odmerkov NSPZ lumirakoksib prednost zaradi varnosti za prebavila. Vendar obstajajo alternativna zdravila s primerljivim profilom varnosti za prebavila, vključno z drugimi zaviralci COX-2 ali sočasnim jemanjem NSPZ in zaščite za prebavila. Pri uporabi lumirakoksiba so ugotovili povečano tveganje resnih hepatotoksičnih neželenih učinkov, pri čemer ni mogoče izključiti zgodnjega nastopa. Predlagane ukrepe za čim večje zmanjšanje tveganja ne štejemo niti za zagotovilo primerne varnosti bolnikov niti za realistično izvedljive glede na odobreno klinično indikacijo.

Ob upoštevanju vseh naštetih elementov CHMP meni, da za lumirakoksib razmerje med koristmi in tveganji ni ugodno, in je priporočil preklic dovoljenj za promet z zdravili, ki so navedena v Dodatku I.

PODLAGA ZA PREKLIC DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILI

Ob upoštevanju naslednjega:

Odbor je upošteval postopek v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo lumirakoksib v odmerku 100 mg.

Odbor je upošteval, da je lumirakoksib indiciran za lajšanje simptomov pri zdravljenju osteoartritisa kolena in kolka in da ta bolezen ne ogroža življenja. Odbor je tudi ugotovil, da obstajajo alternativne oblike zdravljenja.

Odbor je zaključil, da obstaja vedno več dokazov o tveganju hepatotoksičnosti odmerka 100 mg, povezanem s lumirakoksibom, in da v določenih primerih ni mogoče izključiti nastopa teh neželenih učinkov v kratkem času.

Odbor je mnenja, da predlagani ukrepi za čim večje zmanjšanje tveganja ne morejo zagotoviti primerne varnosti bolnikov in da so glede na odobreno klinično indikacijo nerealistični.

Odbor je v luči zgoraj omenjenih ugotovitev zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo lumirakoksib v odmerku 100 mg, ni ugodno.

Skladno z določili iz člena 107(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji 13. decembra 2007 pripravil mnenje o priporočilu preklica vseh dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo lumirakoksib in so navedena v Dodatku I. CHMP meni tudi, da so za zaščito javnega zdravja potrebni začasni ukrepi, zato priporoča Evropski komisiji, da do uvedbe končnih ukrepov v vseh zadevnih državah članicah EU nemudoma zadrži trženje in uporabo zdravil, ki vsebujejo lumirakoksib.