

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV
GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE LUMIRACOXIB (se bilaga 1)

Lumiracoxib är ett antiinflammatoriskt läkemedel av icke-steroid typ (NSAID) som tillhör gruppen selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare som indiceras för symtomlindring vid behandling av artros i knä och höft.

Läkemedel som innehåller 100 mg lumiracoxib godkändes i Storbritannien 2003 och är godkända i många EU-medlemsstater via förfarandet för ömsesidigt erkännande (se bilaga I för en förteckning över läkemedel innehållande lumiracoxib som är godkända i EU). De finns i form av filmdragerade tabletter för oral administrering under fantasinamnen Frexocel, Hirzia, Prexige och Stellige.

Den 9 november 2007 utfärdade den behöriga myndigheten i Storbritannien (MHRA) en snabb varning i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, för att informera medlemsstaterna, EMEA och Europeiska kommissionen om sin avsikt att tillfälligt dra in godkännandena för försäljning för läkemedel innehållande lumiracoxib i medlemsstaten. MHRA slog i sin bedömning fast att lumiracoxib i en dos om 100 mg hade samband med en ökad risk för hepatotoxicitet.

CHMP diskuterade frågan vid plenarmötet i november 2007, och förfarandet enligt artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, inleddes.

Säkerhet

Det finns bevis från kliniska prövningar på att lumiracoxib har samband med en ökad risk för leverbiverkningar jämfört med naproxen, ibuprofen och celecoxib. Dessutom har ett antal spontana rapporter om nedsatt leverfunktion i samband med användning av lumiracoxib (till och med den 15 november 2007, totalt 181 stycken) inkommit, inklusive 74 rapporter som ansågs vara förknippade med lumiracoxib och som bedömdes som allvarliga. De flesta av dessa händelser rapporterades för doserna 200 och 400 mg, men det har också förekommit rapporter som gäller dosen på 100 mg, vilket är den dos som är godkänd inom EU. Det går inte att på ett tillförlitligt sätt bedöma omfattningen av risken utifrån antalet spontana rapporter. Tillgängliga data (resultat av kliniska prövningar och spontan rapportering) tyder på en dosberoende och eventuellt även varaktighetsberoende effekt, trots att vissa fall (till och med för dosen på 100 mg) observerades efter en kort behandlingstid.

Det har bekräftats att 100 mg lumiracoxib dagligen ger en gastrointestinal säkerhetsfördel jämfört med naproxen 1 000 mg och ibuprofen 2 400 mg. Det är dock okänt och diskutabelt huruvida dessa fördelar skulle kvarstå om NSAID-läkemedlet administrerades tillsammans med en protonpumpshämmare, eller hos patienter som samtidigt behandlas med låga doser av acetylsalicylsyra. Ingen gastrointestinal fördel med lumiracoxib har påvisats jämfört med celecoxib, en annan COX-2-hämmare.

Flera riskminimeringsåtgärder har vidtagits, bland annat en kontraindikation för patienter med nuvarande eller tidigare nedsatt leverfunktion eller patienter som behandlas med andra hepatotoxiska läkemedel samt rekommendationer om kontroller av leverfunktionen vid baslinjen och under behandling. Tillgängliga bevis (som baseras på den senaste analysen av biverkningsrapporter) tyder dock på att befintliga kontrollkrav och andra riskminimeringsåtgärder inte är tillräckliga för att garantera patientsäkerheten på ett tillfredsställande sätt.

Exempel på ytterligare riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning är en begränsning av förpackningsstorleken till 2 veckors behandling, införandet av ett behandlingsregister och en långsiktig epidemiologisk kohortstudie. En sådan kort behandlingstid är dock inte förenlig med effektiv hantering av en kronisk sjukdom (artros i knä och höft), och med

tanke på sjukdomens egenskaper skulle det vara nödvändigt att administrera lumiracoxib på nytt. Ännu viktigare är att den tid mellan behandlingsperioderna och den frekvens av leverfunktionskontroller som skulle krävas för att på ett tillfredsställande sätt garantera en säker användning är okända. Dessutom gav risken för icke avsedd användning av högre doser än vad som godkänts under en längre tid än den rekommenderade upphov till ytterligare farhågor, på grund av en eventuell dosberoende och varaktighetsberoende ökning av risken. Sammanfattningsvis anses inte de befintliga och föreslagna restriktionerna vara tillräckligt tillfredsställande för att förhindra risken för leverbiverkningar i likhet med de fall som har rapporterats spontant.

Nytta/risk

Lumiracoxib indiceras för behandling av artros i knä och höft, vilket är en kronisk men inte livshotande sjukdom som oftast kräver långtidsbehandling. Lumiracoxib har visat sig ha en gastrointestinal fördel jämfört med höga doser av andra NSAID-läkemedel. Det finns dock alternativ som har en jämförbar gastrointestinal säkerhetsprofil, till exempel andra COX-2-hämmare och NSAID-läkemedel som ges tillsammans med gastroprotektion. En ökad risk för allvarliga hepatotoxiska negativa läkemedelsreaktioner har identifierats med lumiracoxib, för vilka ett tidigt utbrott inte kan uteslutas. De föreslagna riskminimeringsåtgärderna anses varken kunna garantera en tillfredsställande patientsäkerhet eller vara realistiska med tanke på den godkända kliniska indikationen.

Med beaktande av alla dessa faktorer fann CHMP att nytta-/riskförhållandet för lumiracoxib inte kan anses vara tillfredsställande och rekommenderade att godkännandena för försäljning för de läkemedel som anges i bilaga I ska dras in.

SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Kommittén fann att nytta-/riskförhållandet för läkemedel innehållande 100 mg lumiracoxib inte är tillfredsställande med beaktande av följande:

Kommittén granskade förfarandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, för läkemedel innehållande 100 mg lumiracoxib.

Kommittén beaktade att lumiracoxib indiceras för symtomlindring vid behandling av artros i knä och höft och att detta inte är en livshotande sjukdom. Dessutom konstaterade kommittén att alternativa behandlingar finns tillgängliga.

Kommittén fann att det finns allt fler bevis för ökad risk för hepatotoxicitet i samband med 100 mg lumiracoxib, och att ett tidigt utbrott i vissa fall inte kan uteslutas.

Kommittén fann att de föreslagna riskminimeringsåtgärderna inte kan garantera en tillfredsställande patientsäkerhet och att de inte är realistiska med tanke på den godkända kliniska indikationen.

I enlighet med bestämmelserna i artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, utarbetade EMEA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP) den 13 december 2007 ett yttrande där man rekommenderade att godkännandena för försäljning för samtliga läkemedel innehållande lumiracoxib som anges i bilaga I skulle dras in. CHMP rekommenderade också att tillfälliga åtgärder krävs för att skydda folkhälsan och rekommenderar därför Europeiska kommissionen att omedelbart dra in försäljningen och användningen av läkemedel innehållande lumiracoxib i samtliga berörda EU-medlemsstater i väntan på antagandet av slutliga åtgärder.