

## **ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA REVOCACIÓN DE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN LUMIRACOXIB (véase Anexo I)

El lumiracoxib es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al grupo de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), indicados para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis (osteoartritis) de rodilla y de cadera.

En 2003 se autorizaron en el Reino Unido (RU), y actualmente están autorizados en varios Estados miembros de la UE por la vía del reconocimiento mutuo, distintos medicamentos que contienen 100 mg de lumiracoxib (véase en el Anexo I la lista de medicamentos que contienen este principio activo autorizados en la UE). Se comercializan con los nombres de fantasía Frexocel, Hirzia, Prexige y Stellige en forma de comprimidos con cubierta pelicular para administración oral.

El 9 de noviembre de 2007, la autoridad competente del Reino Unido (la MHRA) emitió una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, la EMEA y la Comisión Europea, de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE modificada, de su intención de suspender en ese Estado miembro las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen lumiracoxib. En su evaluación, la MHRA concluía que el lumiracoxib, en dosis de 100 mg, se asocia a un aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

El CHMP debatió el asunto en su sesión plenaria de noviembre de 2007 y se inició el procedimiento previsto en el artículo 107, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE modificada.

#### Seguridad

Existen pruebas procedentes de ensayos clínicos de que el lumiracoxib se asocia a un mayor riesgo de reacciones hepáticas adversas que el naproxeno, el ibuprofeno y el celecoxib. Además, se han recibido una serie de notificaciones espontáneas de trastornos hepáticos asociados al uso de lumiracoxib (hasta el 15 de noviembre de 2007, un total de 181), de las cuales 74 se han considerado relacionadas con el lumiracoxib y son de carácter grave. Aunque la mayor parte de estas notificaciones se refieren a dosis de 200 ó 400 mg, también las hay referidas a la dosis de 100 mg, que es la aprobada en la UE. No es posible calcular de forma fiable la magnitud del riesgo basándose en las tasas de notificaciones espontáneas. Los datos disponibles (resultados de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas) indican que el efecto depende de la dosis y, probablemente, de la duración, aunque se han observado algunos casos (incluso con la dosis de 100 mg) después de tratamientos de corta duración.

Está reconocido que el lumiracoxib en dosis de 100 mg una vez al día tiene ventaja sobre el naproxeno en dosis de 1000 mg y sobre el ibuprofeno en dosis de 2400 mg desde el punto de vista de la seguridad digestiva. No obstante, se desconoce y es dudoso si se mantiene esta ventaja cuando el AINE se administra con un inhibidor de la bomba de protones o a pacientes que toman al mismo tiempo ácido acetilsalicílico en dosis bajas. No se hallado ninguna ventaja digestiva del lumiracoxib frente al celecoxib, otro inhibidor de la COX-2.

Actualmente se aplican varias medidas de minimización del riesgo, como la contraindicación en pacientes con disfunción hepática actual o previa o que están siendo tratados con otros medicamentos hepatotóxicos, y la recomendación de que se practiquen pruebas hepáticas de control antes del tratamiento y durante el mismo. Sin embargo, las pruebas disponibles (sobre la base del análisis más reciente de las notificaciones de reacciones adversas) indican que los actuales requisitos de vigilancia y las demás medidas de minimización del riesgo podrían no bastar para garantizar la seguridad de los pacientes en grado suficiente.

Otras medidas de minimización del riesgo propuestas por el titular de la autorización de comercialización son las consistentes en limitar el tamaño del envase a 2 semanas de tratamiento,

crear un registro terapéutico y realizar un estudio epidemiológico de cohortes a largo plazo. Sin embargo, una duración tan corta del tratamiento no es compatible con el control eficaz de una enfermedad crónica (la artrosis de rodilla y de cadera), ya que, dadas las características de la enfermedad, habría que volver a administrar el lumiracoxib. Es importante observar que se desconocen el intervalo entre períodos de tratamiento y la frecuencia de realización de pruebas hepáticas que se necesitarían para garantizar suficientemente la seguridad. Además, el riesgo de uso, fuera de las indicaciones, de dosis superiores a las aprobadas durante períodos más largos de lo recomendado plantea nuevas dudas, debido al posible aumento del riesgo dependiente de la dosis y la duración. En conclusión, ni las limitaciones actuales ni las propuestas recientemente se consideran garantía suficiente para prevenir el riesgo de reacciones hepáticas adversas como las que se han notificado espontáneamente.

### **Relación entre beneficio y riesgo**

El lumiracoxib está indicado en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera, una enfermedad crónica, pero no potencialmente mortal, que suele requerir un tratamiento a largo plazo. El lumiracoxib ha demostrado poseer ventaja, desde el punto de vista digestivo, sobre las dosis elevadas de AINE. Sin embargo, existen alternativas con un perfil de seguridad digestiva comparable, como ocurre con otros inhibidores de la COX-2 o con los AINE administrados junto con gastroprotección. Con el lumiracoxib se ha detectado un mayor riesgo de reacciones adversas hepatotóxicas graves, cuyo comienzo precoz no puede excluirse. Las medidas de minimización del riesgo propuestas no se considera que garanticen de forma suficiente la seguridad del paciente ni que sean realistas, dada la indicación clínica aprobada.

Teniendo en cuenta todos estos elementos, el CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo del lumiracoxib no se considera favorable, por lo que recomendó revocar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos citados en el Anexo I.

## **MOTIVOS PARA REVOCAR LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Considerando

que el Comité examinó el procedimiento previsto en el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE, tal como ha sido modificada, para los medicamentos que contienen lumiracoxib en dosis de 100 mg;

que el Comité consideró que el lumiracoxib está indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera, y que ésta enfermedad no es potencialmente mortal; que, además, el Comité observó que existen tratamientos alternativos;

que el Comité concluyó que existen pruebas crecientes de un riesgo de hepatotoxicidad asociado al lumiracoxib en dosis de 100 mg, y que en algunos casos no puede descartarse su inicio tras un tiempo breve;

que el Comité consideró que las medidas de minimización del riesgo propuestas no pueden garantizar de manera suficiente la seguridad del paciente ni son realistas dada la indicación clínica aprobada;

que el Comité, a la luz de los resultados citados, concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen lumiracoxib en dosis de 100 mg no es favorable.

De acuerdo con lo previsto en el artículo 107, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, tal como ha sido modificada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia emitió un dictamen el 13 de diciembre de 2007 en el que se recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que contienen lumiracoxib citados en el Anexo I. El CHMP también recomendó la adopción de medidas temporales para proteger la salud pública y, en consecuencia, recomendó a la Comisión Europea la suspensión de la comercialización y el uso de los productos que contengan lumiracoxib en todos los Estados miembros de la UE afectados, a la espera de la adopción de medidas finales.