

II PIELIKUMS

***EMEA IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBU APTURĒŠANAI***

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LUMIRAKOKSIBU SATUROŠU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJIE SECINĀJUMI (skatīt I pielikumu)

Lumirakoksibs ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NSPL), kas pieder selektīvu ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoru grupai, un ir indicēts ceļa un gūžas locītavas osteoartrīta simptomātiskai ārstēšanai.

Lumirakoksibu (100 mg) saturošas zāles tika atļautas Apvienotajā Karalistē 2003. gadā un ir reģistrētas vairākās ES dalībvalstīs savstarpējas atzīšanas procedūras kārtībā (ES atļauto lumirakoksibu saturošo zāļu sarakstu skatīt I pielikumā). Tās ir pieejamas ar piešķirtajiem nosaukumiem Frexocel, Hirzia, Prexige un Stellige kā pārklātas tabletes iekšķīgai lietošanai.

Apvienotās Karalistes kompetentā iestāde (MHRA) 2007. gada 9. novembrī saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu publicēja Ātrās brīdināšanas paziņojumu, ar kuru informēja dalībvalstis, EMEA un Eiropas Komisiju par nodomu apturēt lumirakoksibu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības šajā dalībvalstī. Savā novērtējumā MHRA secināja, ka ar lumirakoksibu 100 mg devā ir saistīts paaugstināts hepatotoksicitātes risks.

CHMP apsprieda šo jautājumu 2007. gada novembra plenārsēdē un uzsāka procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punkts.

Nekaitīgums

Klīniskajos pētījumos tika gūti pierādījumi, ka ar lumirakoksibu ir saistīts salīdzinoši augstāks nelabvēlīgu blakusparādību risks nekā ar naproksēnu, ibuprofēnu un celekoksibu. Turklāt, ir saņemti vairāki spontāni ziņojumi par aknu darbības traucējumiem, kas saistīti ar lumirakoksiba lietošanu (līdz 2007. gada 15. novembrim kopā 181), tostarp 74 ziņojumi, kas bija vērtējami, kā saistīti ar lumirakoksibu, un uzskatāmi par nopietniem. Lai gan vairums šo blakusparādību attiecās uz 200 vai 400 mg devu, ir ziņojumi arī par 100 mg devu, kas ir ES apstiprinātā deva. Pamatojoties uz spontāno ziņojumu biežumu, nav iespējams ticami novērtēt riska apmērus. Pieejamie dati (klīnisko pētījumu rezultāti un spontānie ziņojumi) norāda uz efektu, kas ir atkarīgs no devas un, iespējams, no lietošanas ilguma, lai gan dažos gadījumos (pat no 100 mg devas) to novēroja jau pēc neilgas ārstēšanas.

Ir apstiprināts, ka lumirakoksibam 100 mg devā vienreiz dienā ir salīdzinoši lielākas priekšrocības attiecībā uz gastrointestinālu nekaitīgumu nekā naproksēnam devā 1000 mg un ibuprofēnam devā 2400 mg. Tomēr nav zināms un ir apšaubāms, vai šīs priekšrocības tiks saglabātas, ja NSPL lieto vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoru, vai pacientiem, kas vienlaikus lieto zemu acetilsalicilskābes devu. Nav pierādīts, ka lumirakoksibam būtu priekšrocības attiecībā uz gastrointestinālām blakusparādībām, salīdzinot ar celekoksibu, citu COX-2 inhibitoru.

Pašlaik lieto vairākus riska samazināšanas pasākumus, ieskaitot kontrindikāciju pacientiem, kam pašlaik ir vai agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi, vai kuri saņem citas hepatotoksiskas zāles. Ir arī ieteikumi veikt aknu testus bāzlīnijā un to rezultātus uzraudzīt ārstēšanas laikā. Tomēr pieejamie pierādījumi (pamatojoties uz jaunākajām nevēlamo blakusparādību ziņojumu analīzēm) norāda, ka esošās uzraudzības prasības un citi riska samazināšanas pasākumi var būt neatbilstoši, lai pietiekami garantētu nekaitīgumu pacientiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātie papildu pasākumi riska samazināšanai ietvēra iepakojuma samazināšanu līdz 2 nedēļu devai, ārstēšanas reģistra ieviešanu un ilglaicīgu epidemioloģisku lielas grupas pētījumu. Tomēr šāda īslaicīga ārstēšana nav savienojama ar efektīvu hroniskas slimības (ceļa un gūžas locītavas osteoartrīta) ārstēšanu, un, ievērojot slimības raksturu, būtu nepieciešama atkārtota lumirakoksiba lietošana. Svarīgi atzīmēt, ka nav zināms intervāls starp ārstēšanas periodiem un aknu testu uzraudzības biežums, kas būtu vajadzīgs, lai nodrošinātu nekaitīgu lietošanu. Turklāt, risks, ka tiks lietotas augstākas devas, nekā norādīts, un ilgāk, nekā ieteicams,

radīja papildu bažas sakarā ar potenciālo riska pieaugumu atkarībā no devas un lietošanas ilguma. Nobeidzot, pašreizējie un piedāvātie ierobežojumi nav uzskatāmi par pietiekami apmierinošiem, lai novērstu tādu nevēlamu aknu blakusparādību risku, par kurām ir spontāni ziņojumi.

Ieguvums/risks

Lumirakoksibs ir indicēts ceļa un gūžas locītavas osteoartrīta ārstēšanai, kas ir hroniska, bet nav dzīvību apdraudoša slimība, kurai parasti nepieciešama ilgstoša ārstēšana. Lumirakoksibam ir pierādītas gastrointestinālas priekšrocības, salīdzinot ar augstām NSPL devām. Tomēr pastāv alternatīvas ar salīdzināmu gastrointestināla nekaitīguma profilu, ieskaitot citus COX-2 inhibitorus vai NSPL, ko ievada kopā ar gremošanas sistēmu aizsargājošiem līdzekļiem. Lumirakoksibam ir konstatēts paaugstināts nopietnu aknu blakusparādību risks, kurām nevar izslēgt agrīnu parādīšanos. Nevar uzskatīt, ka piedāvātie riska samazināšanas pasākumi adekvāti nodrošina nekaitīgumu pacientam, vai ka tie ir reālistiski, ievērojot atļauto klīnisko indikāciju.

Ievērojot visus šos elementus, CHMP secināja, ka lumirakoksiba ieguvuma/riska attiecība nav uzskatāma par labvēlīgu, un ieteica I pielikumā minētajām zālēm atsaukt reģistrācijas apliecību.

PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKŠANAI

Ņemot vērā, ka,

Komiteja izskatīja procedūru 100 mg lumirakoksiba devu saturošām zālēm, kas tika veikta saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu.

Komiteja ņēma vērā, ka lumirakoksibs ir indicēts, lai simptomātiski ārstētu ceļa un gūžas locītavas osteoartrītu, kas nav dzīvību apdraudoša slimība. Turklāt, Komiteja atzīmēja, ka ir pieejami alternatīvas ārstēšanas līdzekļi.

Komiteja secināja, ka pieaug pierādījumu skaits par hepatotoksicitātes risku, kas saistīts ar lumirakoksibu 100 mg devā, pie kam dažos gadījumos nevar izslēgt toksicitātes parādīšanos pēc īslaicīgas lietošanas.

Komiteja uzskatīja, ka piedāvātie riska samazināšanas pasākumi nevar adekvāti nodrošināt nekaitīgumu pacientam, un tie nav reālistiski, ievērojot atļauto klīnisko indikāciju.

Komiteja, ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus, secināja, ka lumirakoksibu 100 mg devu saturošo zāļu ieguvuma/riska attiecība nav labvēlīga.

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu, Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2007. gada 13. decembrī sagatavoja atzinumu, kurā ieteica atsaukt reģistrācijas apliecības visām lumirakoksibu saturošām zālēm, kas minēti I pielikumā. Turklāt CHMP rekomendēja veikt pagaidu pasākumus, lai aizsargātu sabiedrības veselību, un tāpēc ieteica Eiropas Komisijai, ka turpmāk, līdz galīgu pasākumu pieņemšanai, ir jāaptur lumirakoksibu saturošu zāļu tirdzniecība un lietošana visās iesaistītajās dalībvalstīs.