

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ UDĚLENÍ REGISTRACE
PŘEDLOŽENÉ AGENTUROU EMEA**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH LUMIRACOXIB (viz příloha I)

Lumiracoxib je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID z angl. non-steroidal anti-inflammatory drug) ze skupiny selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) indikovaných pro symptomatickou úlevu v léčbě osteoartritidy kolene a kyčle.

Léčivé přípravky obsahující 100 mg lumiracoxibu byly registrovány ve Spojeném království v roce 2003 a prostřednictvím postupu vzájemného uznávání jsou registrovány v mnoha členských státech EU (seznam léčivých přípravků obsahujících lumiracoxib registrovaných v EU je uveden v příloze I). Přípravky jsou k dispozici pod smyšlenými názvy Frexocel, Hirzia, Prexige a Stellige jako potahované tablety pro perorální použití.

Příslušný orgán Spojeného království (MHRA) vydal dne 9. listopadu 2007 rychlé varování, ve které byly členské státy, agentura EMEA a Evropská komise v souladu s článkem 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, informovány o úmyslu pozastavit v členských státech registraci léčivých přípravků obsahujících lumiracoxib. MHRA dospěla v tomto hodnocení k závěru, že lumiracoxib v dávce 100 mg byl spojen s vyšším rizikem hepatotoxicity.

Výbor CHMP tuto záležitost projednal na svém plenárním zasedání v listopadu 2007 a byl zahájen postup v souladu s čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

Bezpečnost

V klinických studiích byly zjištěny známky toho, že lumiracoxib je spojen s vyšším rizikem hepatálních nežádoucích účinků ve srovnání s naproxenem, ibuprofenem a celecoxibem. Navíc bylo získáno mnoho spontánních hlášení hepatálních poruch souvisejících s použitím lumiracoxibu (celkem 181 do 15. listopadu 2007) včetně 74 hlášení, která byla považována za související s lumiracoxibem a za závažná. Ačkoli většina těchto účinků byla hlášena pro 200 nebo 400 mg, objevila se také hlášení pro dávku 100 mg, což je dávka schválená v EU. Na základě míry spontánních hlášení není možné spolehlivě odhadnout závažnost rizik. Dostupné údaje (výsledky klinických studií a spontánní hlášení) poukazují na účinek závislý na dávce a možná trvání léčby, ačkoli některé případy (dokonce při dávce 100 mg) byly hlášeny po krátkém trvání léčby.

Je známo, že lumiracoxib 100 mg podávaný jednou denně je v porovnání s naproxenem 1 000 mg a ibuprofenem 2 400 mg z hlediska gastrointestinální bezpečnosti výhodnější. Nicméně není známo a je sporné, zda by tato výhoda byla zachována, kdyby bylo podáváno NSAID současně s inhibitory protonové pumpy nebo u pacientů současně užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. V porovnání s celecoxibem, jiným inhibitorem COX-2, nebyla u lumiracoxibu prokázána žádná výhoda.

V současné době je uplatňováno několik opatření k minimalizaci rizik, včetně kontraindikace u pacientů se stávající nebo předchozí hepatální dysfunkcí nebo u pacientů léčených jinými hepatotoxickými léky. Uplatňují se rovněž doporučení sledovat jaterní testy na počátku a v průběhu léčby. Nicméně dostupné údaje (na základě nejnovější analýzy hlášení nežádoucích účinků) ukazují, že stávající požadavky na sledování a jiná opatření k minimalizaci rizika mohou být k adekvátnímu zajištění bezpečnosti pacientů nedostatečná.

Další opatření k minimalizaci rizik navržená držitelem registrace zahrnovala omezení velikosti balení na dva týdny léčby, zavedení léčebného registru a dlouhodobé epidemiologické skupinové studie. Nicméně tak krátké trvání léčby není slučitelné s účinnou léčbou chronických chorob (osteoartritida kolene a kyčle) a při zvážení vlastností choroby by bylo nezbytné léčbu lumiracoxibem opakovat. Je třeba zdůraznit, že nejsou známy intervaly mezi léčebnými cykly a frekvencí jaterních testů, které by dostatečně zajistily bezpečné použití přípravku. Riziko použití vyšších než schválených dávek „mimo

indikaci“ po delší časové období, než je doporučováno, vyvolalo další obavy v důsledku zvýšení rizika v závislosti na potenciální dávce a trvání léčby. Závěrem lze konstatovat, že současná a nově navrhaná omezení nejsou považována za dostatečná pro prevenci rizika nežádoucích hepatálních účinků, které byly spontánně hlášeny.

Přínosy / rizika

Lumiracoxib je indikován k léčbě osteoartritidy kolene a kyčle, což jsou chronické choroby neohrožující život, které však obvykle vyžadují dlouhodobou léčbu. Lumiracoxib vykazoval ve srovnání s vysokými dávkami NSAID gastrointestinální výhody. Je však k dispozici alternativní léčba se srovnatelným profilem gastrointestinální bezpečnosti zahrnující jiné inhibitory COX-2 nebo NSAID podávané společně s gastroprotektivy. U lumiracoxibu bylo zjištěno vyšší riziko závažných hepatotoxických nežádoucích účinků, u nichž nemůže být vyloučen časný nástup. Navrhovaná opatření k minimalizaci rizik jsou považována za nedostatečná pro zajištění odpovídající bezpečnosti pacientů a rovněž nejsou za předpokladu schválené klinické indikace reálná.

Při zvážení všech těchto bodů dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik pro lumiracoxib nelze považovat za příznivý, a doporučil pozastavení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že:

výbor v případě přípravků obsahujících lumiracoxib v dávce 100 mg zohlednil postup podle článku 107 směrnice 2001/83/ES v platném znění;

výbor uvážil, že lumiracoxib je indikován pro symptomatickou úlevu v léčbě osteoartritidy kolene a kyčle a že se nejedná o stav ohrožující život. Navíc výbor zaznamenal, že je dostupná alternativní léčba;

výbor usoudil, že u lumiracoxibu existuje stále více důkazů pro riziko hepatotoxicity v dávce 100 mg a v některých případech nemůže být vyloučena krátká doba nástupu;

výbor uvážil, že navrhovaná opatření k minimalizaci rizika nemohou zajistit odpovídající bezpečnost pacientů a nejsou považována při dané schválené klinické indikaci za reálná;

dospěl výbor za předpokladu výše uvedených zjištění k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících lumiracoxib v dávce 100 mg není příznivý.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přijal dne 13. prosince 2007 podle ustanovení čl. 107 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, stanovisko doporučující zamítnout registrace všech léčivých přípravků obsahujících lumiracoxib uvedených v příloze I. Výbor CHMP také doporučil, aby byla přijata nezbytná dočasná opatření pro ochranu veřejného zdraví, a doporučil Evropské komisi neprodleně přerušit registrace a použití léčivých přípravků obsahujících lumiracoxib ve všech dotčených členských státech EU, které čekají na schválení konečných opatření.