

## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE LUMIRACOXIB (se bilag I)

Lumiracoxib er et ikke-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), der tilhører gruppen af selektive cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmere, som er indiceret til symptomlindring i behandlingen af osteoartrose i knæ og hofter.

Lægemidler indeholdende 100 mg lumiracoxib blev tilladt i Det Forenede Kongerige i 2003 og er blevet tilladt i en række af EU's medlemsstater via gensidig anerkendelse (se bilag I for listen over lægemidler indeholdende lumiracoxib, der er tilladt i EU). De fås under særnavnene Frexocel, Hirzia, Prexige og Stellige som filmovertrukne tabletter til oral indgivelse.

Den 9. november 2007 udsendte Det Forenede Kongeriges kompetente myndighed (MHRA) en hurtig varslingsmeddelelse, som i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, informerede medlemsstaterne, EMEA og Kommissionen om myndighedens intentioner om at suspendere markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende lumiracoxib i medlemsstaten. MHRA konkluderede i sin vurdering, at en dosis på 100 mg lumiracoxib gav en øget risiko for hepatotoksicitet.

CHMP drøftede spørgsmålet på sit plenarmøde i november 2007, og proceduren efter artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, blev indledt.

#### Sikkerhed

De kliniske undersøgelser viser, at lumiracoxib giver en højere risiko for hepatiske bivirkninger sammenlignet med naproxen, ibuprofen og celecoxib. Desuden har man modtaget en række spontane indberetninger om leversygdomme i forbindelse med brug af lumiracoxib (i alt 181 indtil 15. november 2007), herunder 74 indberetninger, der blev anset for at have tilknytning til lumiracoxib og for at være alvorlige. Selv om størstedelen af disse hændelser blev indberettet om 200 eller 400 mg, har der ligeledes været indberetninger om en dosis på 100 mg, som er den dosis, der er tilladt i EU. Det er ikke muligt at give et pålideligt skøn over risikoens omfang på baggrund af sætterne fra de spontane indberetninger. De foreliggende data (resultaterne af de kliniske undersøgelser og de spontane indberetninger) tyder på, at effekten er afhængig af dosis og muligvis af varighed, selv om nogle tilfælde (endda ved en dosis på 100 mg) blev observeret efter kort tids behandling.

Det er dokumenteret, at lumiracoxib 100 mg en gang dagligt giver en gastrointestinal sikkerhedsfordel sammenlignet med naproxen 1000 mg og ibuprofen 2400 mg. Det er dog uvist og usikkert, om disse fordele ville blive fastholdt, hvis NSAID blev indgivet sammen med en protonpumpehæmmer eller hos patienter, der samtidig tager en lav dosis acetylsalicylsyre. Der er ikke påvist nogen gastrointestinal fordel ved lumiracoxib sammenlignet med celecoxib, som er en anden COX-2 hæmmer.

Der bliver i øjeblikket truffet flere risikominimeringsforanstaltninger, herunder en kontraindikation for patienter, som har eller har haft leversygdomme, eller som behandles med andre hepatotoksiske lægemidler, og anbefalinger for baseline og for testovervågning af den behandlede lever. De tilgængelige oplysninger (der er baseret på den seneste analyse af bivirkningsindberetningerne) tyder dog på, at de eksisterende overvågningskrav og andre risikominimeringsforanstaltninger måske ikke garanterer patientsikkerheden i tilstrækkelig grad.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, var at begrænse pakningens størrelse til 2 ugers behandling, at oprette et behandlingsregister og at foretage en længerevarende epidemiologisk kohorteundersøgelse. Et kort behandlingsforløb som dette muliggør dog ikke en effektiv håndtering af en kronisk sygdom (osteoartrose i knæ og hofter), og i betragtning af sygdommens karakteristika ville en fornyet indgivelse af lumiracoxib være nødvendig.

Det er vigtigt at understrege, at man ikke ved, hvilket interval mellem behandlingsperioderne og hvilken levertestovervågningshyppighed der ville være nødvendig for at give en tilstrækkelig garanti for sikker brug. Desuden gav risikoen for "ikke-foreskrevet" brug af højere doser end de godkendte i længere perioder end de anbefalede anledning til yderligere bekymring på grund af den potentielle dosis- og varighedsafhængige forøgelse af risikoen. Endelig anses de aktuelle og de nyligt foreslåede begrænsninger ikke for at være tilstrækkeligt betryggende til at forebygge risikoen for hepatiske bivirkninger ligesom dem, der er indberettet spontant.

### **Benefit/risk-forholdet**

Lumiracoxib er indiceret til behandlingen af osteoartrose i knæ og hofter, som er en kronisk, men ikke livstruende sygdom, hvor det sædvanligvis er nødvendigt med en langvarig behandling. Lumiracoxib har vist sig at have en gastrointestinal fordel sammenlignet med høje doser af NSAID'er. Der findes dog alternativer med en tilsvarende gastrointestinal sikkerhedsprofil, herunder andre COX-2 hæmmere eller NSAID, der indgives sammen med gastroprotektion. En øget risiko for alvorlige hepatotoksiske bivirkninger af lægemidlet er blevet konstateret med lumiracoxib, og det kan ikke udelukkes, at de starter på et tidligt tidspunkt. De foreslåede risikominimeringsforanstaltninger anses hverken for at garantere en tilstrækkelig patientsikkerhed eller for at være realistiske i betragtning af den godkendte kliniske indikation.

På baggrund af alle disse elementer konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet ved lumiracoxib ikke er positivt, og CHMP anbefalede en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der henvises til i bilag I.

## **BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE**

Ud fra følgende betragtninger:

Udvalget fulgte proceduren i artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende lumiracoxib i en dosis på 100 mg.

Udvalget var af den opfattelse, at lumiracoxib er indiceret til symptomlindring i behandlingen af osteoartrose i knæ og hofter, og at dette ikke er en livstruende sygdom. Udvalget bemærkede desuden, at der findes alternative behandlingsmuligheder.

Udvalget konkluderede, at der er stadig større dokumentation for, at lumiracoxib giver risiko for hepatotoksicitet ved en dosis på 100 mg, og at det i nogle tilfælde ikke kan udelukkes, at bivirkningerne begynder efter kort tid.

Udvalget var af den opfattelse, at de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger ikke kan garantere en tilstrækkelig patientsikkerhed, og at de ikke er realistiske i betragtning af den godkendte kliniske indikation.

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet ved lægemidler indeholdende lumiracoxib i en dosis på 100 mg ikke er positivt.

I henhold til bestemmelserne i artikel 107, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, vedtog Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) en udtalelse den 13. december 2007, hvor udvalget anbefaler en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for alle lægemidler indeholdende lumiracoxib i bilag I. CHMP anbefalede ligeledes, at der træffes midlertidige foranstaltninger for at beskytte folkesundheden, og derfor anbefalede CHMP Europa-Kommissionen, at markedsføring og anvendelse af lægemidler indeholdende lumiracoxib straks suspenderes i alle de berørte EU-medlemsstater i afventning af vedtagelsen af de endelige bestemmelser.