

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

### **KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE LUMIRACOXIB ENTHALTEN (SIEHE ANHANG I)**

Lumiracoxib ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAID) aus der Gruppe der selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren, das für die Linderung der Symptomatik bei der Behandlung einer Osteoarthritis des Knie- und Hüftgelenks indiziert ist.

Arzneimittel, die 100 mg Lumiracoxib enthalten, wurden im Vereinigten Königreich 2003 und in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten durch das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen (Anhang I enthält eine Auflistung der in der EU zugelassenen Arzneimittel, die Lumiracoxib enthalten). Sie sind unter den Phantasiebezeichnungen Frexocel, Hirzia, Prexige und Stellige als Filmtabletten zur oralen Verabreichung erhältlich.

Am 9. November 2007 gab die zuständige Behörde des Vereinigten Königreichs (MHRA) eine Mitteilung im Rahmen des Schnellwarnsystems (Rapid Alert) heraus, um die Mitgliedstaaten, die EMEA und die Europäische Kommission nach Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, über ihre Absicht zu informieren, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Lumiracoxib enthalten, in ihrem Mitgliedstaat auszusetzen. In ihrer Beurteilung kam die MHRA zu dem Schluss, dass Lumiracoxib in der Dosis 100 mg mit einem erhöhten Hepatotoxizitätsrisiko einherging.

Der CHMP erörterte den Sachverhalt bei seiner Plenarsitzung im November 2007, und das Verfahren nach Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, wurde veranlasst.

#### **Sicherheit**

Es gibt Anzeichen aus klinischen Studien, dass Lumiracoxib im Vergleich zu Naproxen, Ibuprofen und Celecoxib mit einem höheren Risiko für hepatische unerwünschte Reaktionen verbunden ist. Darüber hinaus ist eine Reihe spontaner Meldungen von Lebererkrankungen in Verbindung mit der Anwendung von Lumiracoxib (bis 15. November 2007 insgesamt 181 Meldungen) eingegangen, darunter 74 Meldungen, die als mit Lumiracoxib in Verbindung stehend und schwerwiegend eingestuft wurden. Obgleich die Mehrzahl dieser Vorfälle eine Dosis von 200 oder 400 mg betraf, gab es auch Meldungen über die in der EU genehmigte Dosis von 100 mg. Es ist nicht möglich, die Größenordnung des Risikos auf Basis der Spontanberichtsrate zuverlässig abzuschätzen. Die vorliegenden Daten (Ergebnisse klinischer Studien und spontane Meldungen) lassen einen dosis- und möglicherweise behandlungsdauerabhängigen Effekt vermuten, obgleich einige Fälle (auch bei der Dosis 100 mg) nach kurzzeitiger Behandlungsdauer beobachtet worden sind.

Es wird eingeräumt, dass Lumiracoxib 100 mg einmal täglich einen gastrointestinalen Sicherheitsvorteil gegenüber Naproxen 1000 mg und Ibuprofen 2400 mg bietet. Es ist jedoch unbekannt und fraglich, ob diese Vorteile von Dauer wären, wenn das NSAID zusammen mit einem Protonenpumpeninhibitor gegeben oder von Patienten verwendet wird, die begleitend niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnehmen. Gegenüber Celecoxib, einem anderen COX-2-Inhibitor, konnte für Lumiracoxib kein gastrointestinaler Vorteil aufgezeigt werden.

Derzeit gibt es mehrere Risikominimierungsmaßnahmen, einschließlich einer Gegenanzeige bei Patienten mit vorhandener oder früherer Leberfunktionsstörung oder bei Patienten unter Behandlung mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln sowie Empfehlungen hinsichtlich einer Kontrolle der Leberfunktionswerte zu Beginn (Baseline) und während der Behandlung. Die vorliegenden Nachweise (basierend auf der jüngsten Analyse der Meldungen über unerwünschte Reaktionen) lassen jedoch den Schluss zu, dass derzeit bestehenden Kontrollvorgaben und sonstige Risikominimierungsmaßnahmen möglicherweise ungeeignet sind, um die Patientensicherheit hinreichend zu garantieren.

Zusätzliche, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen umfassten die Beschränkung der Packungsgröße auf eine 2-wöchige Behandlung, die Einführung eines Behandlungsregisters und eine epidemiologische Langzeit-Kohortenstudie. Eine derart kurze Behandlungsdauer ist jedoch nicht mit einer wirksamen Behandlung einer chronischen Krankheit (Osteoarthritis des Knie- und Hüftgelenks) vereinbar, und in Anbetracht der Krankheitsmerkmale wäre eine erneute Verabreichung von Lumiracoxib erforderlich. Insbesondere sind der Zeitabstand zwischen den Behandlungszeiträumen und die Häufigkeit der Leberfunktionstests, die erforderlich wären, um die sichere Anwendung hinreichend sicherzustellen, nicht bekannt. Darüber hinaus weckte das Risiko einer „Off-Label“-Anwendung höherer Dosen als der genehmigten Dosen für längere Zeiträume als empfohlen infolge des potenziellen dosis- und behandlungsdauerabhängigen Anstiegs des Risikos zusätzliche Bedenken. Insgesamt wurde der Schluss gezogen, dass die vorhandenen und neu vorgeschlagenen Beschränkungen keine ausreichende Absicherung zur Verhinderung des Risikos unerwünschter hepatischer Reaktionen wie der spontan Gemeldeten bieten.

### **Nutzen/Risiko**

Lumiracoxib ist angezeigt zur Behandlung von Osteoarthritis des Knie- und des Hüftgelenks, einer chronischen, aber nicht lebensbedrohlichen Erkrankung, die üblicherweise eine Langzeitbehandlung erfordert. Lumiracoxib hat gegenüber hoch dosierten NSAID einen gastrointestinalen Vorteil. Es gibt allerdings Alternativen mit einem vergleichbaren gastrointestinalen Sicherheitsprofil, darunter andere COX-2-Inhibitoren oder NSAID in Kombination mit Gastroprotektion. In Verbindung mit Lumiracoxib ist ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende hepatotoxische unerwünschte Arzneimittelreaktionen festgestellt worden, die bereits frühzeitig einsetzen können. Die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen sind, der Beurteilung zufolge, weder in der Lage, eine angemessene Patientensicherheit zu gewährleisten, noch in Anbetracht der genehmigten klinischen Indikation realistisch.

Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Lumiracoxib als ungünstig zu bewerten ist, und empfahl den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I genannten Arzneimittel.

## **BEGRÜNDUNG DES WIDERRUFS DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

In Erwägung folgender Gründe:

Der CHMP befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die Lumiracoxib in einer Dosis von 100 mg enthalten.

Der Ausschuss war der Ansicht, dass Lumiracoxib zur Linderung der Symptomatik bei der Behandlung von Osteoarthritis des Knie- und des Hüftgelenks angezeigt ist und dass es sich dabei nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Darüber hinaus stellte der Ausschuss fest, dass Alternativbehandlungen zur Verfügung stehen.

Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass sich zunehmend Hinweise auf ein mit Lumiracoxib in Verbindung stehendes Risiko für Hepatotoxizität bei der Dosis von 100 mg ergeben, und dass in manchen Fällen nicht auszuschließen ist, dass diese bereits nach kurzer Zeit eintritt.

Der Ausschuss war der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen die Patientensicherheit nicht angemessen sicherstellen können und in Anbetracht der genehmigten klinischen Indikation als nicht realistisch beurteilt werden.

Der Ausschuss kam unter Berücksichtigung der obigen Feststellungen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Lumiracoxib in der Dosis 100 mg enthalten, ungünstig ist.

Nach den Bestimmungen in Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, verfasste der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur am 13. Dezember 2007 ein Gutachten, in dem er den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle Arzneimittel, die Lumiracoxib enthalten, in Anhang I empfiehlt. Der CHMP empfiehlt ferner, dass zum Schutz der öffentlichen Gesundheit vorübergehende Maßnahmen erforderlich sind, und empfiehlt daher der Europäischen Kommission, das Inverkehrbringen und die Anwendung von Arzneimittel, die Lumiracoxib enthalten, ab sofort in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten auszusetzen, bis abschließende Maßnahmen vereinbart werden.