

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU REVOCAREA AUTORIZAȚIILOR DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSELOR MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN LUMIRACOXIB (a se vedea anexa I)

Lumiracoxib este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care aparține grupului de inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2), indicat pentru tratamentul simptomatic al osteoartritei de genunchi și de șold.

Produsele medicamentoase care conțin lumiracoxib au fost autorizate în Regatul Unit (UK) în anul 2003 și sunt autorizate în mai multe state membre ale UE prin intermediul recunoașterii reciproce (a se vedea anexa I pentru lista produselor medicamentoase care conțin lumiracoxib autorizate în UE). Acestea sunt disponibile sub denumirile inventate de Frexocel, Hirzia, Prexige și Stellige, sub formă de comprimate filmate pentru administrare orală.

În data de 9 noiembrie 2007, autoritatea competentă a Regatului Unit (Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de Îngrijire a Sănătății, MHRA) a emis o alertă rapidă, în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, informând statele membre, EMEA (Agenția Europeană pentru Medicamente) și Comisia Europeană asupra intenției de a suspenda autorizațiile de introducere pe piață din statele membre pentru produsele medicamentoase care conțin lumiracoxib. În această evaluare, MHRA a concluzionat că lumiracoxib în doză de 100 mg este asociat cu un risc crescut de toxicitate hepatică.

În cadrul ședinței plenare din noiembrie 2007, CHMP (Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman) a discutat această problemă, fiind începută procedura în temeiul cu articolului 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

Siguranță

Din studiile clinice există dovezi asupra faptului că lumiracoxib este asociat cu un risc mai mare de apariție a efectelor secundare la nivel hepatic, comparativ cu naproxenul, ibuprofenul sau celecoxibul. În plus, au fost primite mai multe rapoarte spontane privind afecțiunile hepatice asociate cu utilizarea lumiracoxib (în total 181 până la 15 noiembrie 2007), inclusiv 74 rapoarte care au fost considerate ca având legătură cu utilizarea lumiracoxib și care au fost considerate grave. Cu toate că majoritatea acestor evenimente au fost raportate pentru dozele de 200 și 400 mg, au existat, de asemenea, rapoarte și pentru doza de 100 mg, care este doza aprobată în UE. Estimarea clară a dimensiunii riscului nu este posibilă doar pe baza raportărilor spontane. Datele disponibile (rezultatele studiilor clinice și raportările spontane) sugerează o doză și un posibil efect dependent de durată, deși anumite cazuri (chiar și la doza de 100 mg) au fost observate după o perioadă scurtă de tratament.

Se cunoaște că o doză unică zilnică de 100 mg de lumiracoxib oferă avantajul unei siguranțe gastrointestinale, comparativ cu 1 000 mg de naproxen și 2 400 mg de ibuprofen. Cu toate acestea, nu se cunoaște și este discutabil dacă aceste avantaje se mențin dacă AINS ar fi administrat în asocieri cu un inhibitor de pompă protonică sau la pacienții la care se administrează concomitent doze mici de acid acetilsalicilic. Pentru lumiracoxib nu a fost demonstrat niciun avantaj gastrointestinal față de celecoxib, un alt inhibitor de COX-2.

În prezent, există mai multe măsuri de minimizare a riscurilor, inclusiv contraindicarea la pacienții cu disfuncții hepatice actuale sau anterioare sau la pacienții care sunt tratați cu alte medicamente hepatotoxice și există recomandări privind efectuarea testelor de monitorizare hepatică la începutul și în timpul tratamentului. Cu toate acestea, dovezile disponibile (bazate pe ultimele evaluări ale rapoartelor privind efectele secundare) sugerează că cerințele de monitorizare existente și alte măsuri de minimizare a riscurilor pot fi inadecvate pentru a se garanta suficient siguranța pacientului.

Măsurile suplimentare de minimizare a riscurilor propuse de către titularul autorizației de introducere pe piață au inclus restricționarea ambalajului pentru 2 săptămâni de tratament, crearea unui registru de

tratament și realizarea unui studiu epidemiologic de cohortă de lungă durată. Totuși, această durată scurtă a tratamentului nu este compatibilă cu tratamentul efectiv al unei boli cronice (osteoartrita de genunchi și de șold) și, luând în considerare caracteristicile bolii, ar fi necesar reluarea administrării lumiracoxib. Este important că nu se cunoaște intervalul dintre perioadele de tratament și frecvența testelor de monitorizare hepatică care ar fi necesar pentru a se asigura în mod suficient utilizarea în siguranță. Mai mult, riscul utilizării „neoficiale” a unor doze mai mari decât cele aprobate, pentru perioade mai mari decât cele recomandate generează probleme suplimentare, din cauza creșterii riscului potențial în funcție de doză și de durata tratamentului. În concluzie, restricțiile actuale și cele noi propuse nu sunt considerate suficiente pentru a asigura prevenirea riscului de apariție a efectelor secundare hepatice precum cele care au fost raportate spontan.

Beneficiu-risc

Lumiracoxib este indicat pentru tratarea osteoartritei de genunchi și de șold, care este o boală cronică, dar care nu pune viața în pericol, fiind necesar de obicei un tratament de lungă durată. S-a demonstrat că lumiracoxib are un avantaj gastrointestinal comparativ cu dozele mari de AINS. Cu toate acestea, există alternative care oferă un profil comparabil de siguranță gastrointestinală, inclusiv alți inhibitori de COX-2 sau alte AINS administrate în asociere cu un protector gastric. Pentru lumiracoxib a fost identificat un risc de apariție a efectelor secundare severe de toxicitate hepatică, nefiind posibil excluderea unei apariții precoce a acestora. Se consideră că măsurile de minimizare a riscurilor propuse nu asigură adecvat nici siguranța pacientului și nici nu sunt realiste date fiind indicațiile clinice aprobate.

Luând în considerare toate aceste elemente, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru lumiracoxib nu este favorabil și a recomandat revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase la care se face referire în anexa I.

MOTIVELE REVOCĂRII AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Întrucât

Comitetul a examinat procedura în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin lumiracoxib în doză de 100 mg.

Comitetul a considerat că lumiracoxib este indicat pentru tratamentul simptomatic al osteoartritei de genunchi și de șold și că aceasta nu este o afecțiune care pune viața în pericol. Mai mult, Comitetul a constatat că sunt disponibile tratamente alternative.

Comitetul a concluzionat că există dovezi tot mai multe referitoare la riscul de toxicitate hepatică asociat cu lumiracoxib la doza de 100 mg și că în anumite cazuri nu poate fi exclusă o perioadă scurtă de timp până la apariția acestor efecte.

Comitetul a considerat că măsurile de minimizare a riscurilor propuse nu asigură adecvat siguranța pacientului și nu pot fi considerate realiste date fiind indicațiile clinice aprobate.

Având în vedere cele menționate mai sus, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase care conțin lumiracoxib în doză de 100 mg nu este favorabil.

În conformitate cu dispozițiile articolului 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, la data de 13 decembrie 2007, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al Agenției a întocmit un aviz prin care se recomandă revocarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase care conțin lumiracoxib din anexa I. De asemenea, CHMP a recomandat luarea de măsuri temporare care sunt necesare pentru a proteja sănătatea publică și, de aceea, în așteptarea adoptării măsurilor finale, a recomandat Comisiei Europene suspendarea de urgență a comercializării și utilizării produselor medicamentoase care conțin lumiracoxib în toate statele membre ale UE interesate.