

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU
NA TRH PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH LUMIRACOXIB (pozri prílohu I)

Lumiracoxib je nesteroidný protizápalový liek (NSAID) patriaci do skupiny selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) indikovaný na zmiernenie symptómov pri liečbe osteoartritídy kolena a bedra.

Lieky obsahujúce 100 mg lumiracoxibu boli v Spojenom kráľovstve schválené v roku 2003 a v niekoľkých členských štátoch sú schválené prostredníctvom postupu vzájomného uznávania (pozri prílohu I k zoznamu liekov obsahujúcich lumiracoxib schválených v EÚ). Lieky sú dostupné pod názvami Frexocel, Hirzia, Prexige a Stellige vo forme filmom obalených tabliet na perorálne podávanie.

Dňa 9. novembra 2007 vydal príslušný úrad Spojeného kráľovstva (MHRA) rýchlú výstrahu informujúcu členské štáty, agentúru EMEA a Európsku komisiu v súlade s článkom 107 smernice 2001/83/ES v platnom znení o svojom úmysle dočasne zrušiť vo svojom členskom štáte povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce lumiracoxib. Úrad MHRA vo svojom hodnotení dospel k záveru, že lumiracoxib v dávke 100 mg sa spája so zvýšeným rizikom hepatotoxicity.

Výbor CHMP túto záležitosť prediskutoval v novembri 2007 na svojej plenárnej schôdzi a v súlade s článkom 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v platnom znení sa začalo konanie.

Bezpečnosť

Klinické skúšky dokázali, že lumiracoxib je v porovnaní s naproxenom, ibuprofenom a celecoxibom spojený s vyšším rizikom hepatálnych nežiaducich reakcií. Okrem toho bolo prijatých niekoľko spontánnych hlásení o hepatálnych poruchách spojených s používaním lumiracoxibu (do 15. novembra 2007 celkovo 181 prípadov) vrátane 74 hlásení, ktoré sa dávali do súvislosti s lumiracoxibom a ktoré boli závažné. Hoci väčšina týchto udalostí bola hlásená v prípade dávky 200 alebo 400 mg, vyskytli sa hlásenia aj v prípade dávky 100 mg, čo je dávka schválená v EÚ. Na základe miery spontánnych hlásení nie je možné spoľahlivo odhadnúť rozsah rizika. Z dostupných údajov (výsledky klinických skúšok a spontánne hlásenia) vyplýva účinok v závislosti od dávky a možno aj od dĺžky liečby, hoci niektoré prípady (dokonca aj v prípade dávky 100 mg) sa pozorovali po krátkodobej liečbe.

Uznáva sa, že lumiracoxib v dávke 100 mg raz denne v porovnaní s naproxenom v dávke 1 000 mg a s ibuprofenom v dávke 2 400 mg ponúka výhodu, pokiaľ ide o gastrointestinálnu bezpečnosť. Nie je však známe, či by sa tento prínos zachoval, keby sa nesteroidný protizápalový liek podával spolu s inhibítorom protónovej pumpy alebo v prípade pacientov, ktorí súčasne užívajú kyselinu acetylsalicylovú v nízkej dávke, a táto skutočnosť je sporná. Nedokázala sa žiadna gastrointestinálna výhoda lumiracoxibu v porovnaní s celecoxibom, ďalším inhibítorom COX-2.

V súčasnosti bolo zavedených niekoľko opatrení na minimalizáciu rizika vrátane kontraindikácie v prípade pacientov so súčasťou alebo predchádzajúcou dysfunkciou pečene alebo v prípade pacientov liečených inými hepatotoxickými liekmi a odporúčaní na vykonávanie testov na sledovanie pečene na začiatku liečby a počas liečby. Z dostupných dôkazov (založených na najnovšej analýze hlásení o nežiaducich reakciách) však vyplýva, že existujúce požiadavky na sledovanie a ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika môžu byť nedostatočné na zaručenie bezpečnosti pacienta.

Ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, zahŕňali obmedzenie veľkosti balenia na 2 týždne liečby, zavedenie registra liečby a dlhodobú epidemiologickú kohortnú štúdiu. Takáto krátka liečba však nie je zlučiteľná s účinnou liečbou chronického ochorenia (osteoartritída kolena a bedra) a vzhľadom na charakteristiku tohto ochorenia by bolo nevyhnutné opakované podávanie lumiracoxibu. Nie je však známy interval medzi liečebnými obdobiami a frekvencia testov na sledovanie pečene, ktoré by boli potrebné na dostatočné uistenie sa

o bezpečnosti lieku. Riziko neoznačeného používania vyšších dávok, ako sú schválené dávky počas dlhšieho než odporúčaného obdobia, okrem toho vyvolalo ďalšie výhrady vzhľadom na potenciálne zvýšenie rizika v závislosti od dávky a dĺžky liečby. Teda súčasné a novonavrhnuté obmedzenia sa nepovažujú za dostatočné na uistenie, že sa zabráni riziku nežiaducich reakcií pečene, ako sú napríklad reakcie, ktoré boli spontánne nahlásené.

Prínos/riziko

Lumiracoxib je indikovaný na liečbu osteoartritídy kolena a bedra, čo je chronická, ale nie život ohrozujúca choroba, pri ktorej je zvyčajne potrebná dlhodobá liečba. Dokázalo sa, že lumiracoxib má v porovnaní s vyššími dávkami nesteroidných protizápalových liekov gastrointestinálnu výhodu. Existujú však alternatívy s porovnateľným profilom gastrointestinálnej bezpečnosti vrátane ďalších inhibítorov COX-2 alebo nesteroidného protizápalového lieku, ktorý sa podáva spolu s ochranou gastrointestinálneho traktu. V prípade lumiracoxibu sa zistilo zvýšené riziko závažných hepatotoxických nežiaducich reakcií na liek, pričom sa nedá vylúčiť ich skorý nástup. O navrhnutých opatreniach na minimalizáciu rizika s cieľom uistiť sa o primeranej bezpečnosti pacienta sa ani neuvažuje, ani nie sú realistické v prípade schválenej klinickej indikácie.

Na základe všetkých týchto skutočností dospel výbor CHMP k záveru, že pomer prínosu/rizika lumiracoxibu sa nepovažuje za priaznivý a odporučil zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I.

ODÔVODNENIE ZRUŠENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

výbor vzal do úvahy postup podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v platnom znení pre lieky obsahujúce lumiracoxib v dávke 100 mg,

výbor vzal do úvahy, že lumiracoxib je indikovaný na zmiernenie symptómov pri liečbe osteoartritídy kolena a bedra a že to nie je stav ohrozujúci život, výbor okrem toho poznamenal, že sú dostupné alternatívne druhy liečby,

výbor dospel k záveru, že existuje stále viac dôkazov o riziku hepatotoxicity v dávke 100 mg spojenej s lumiracoxibom a v niektorých prípadoch sa nedá vylúčiť krátky čas do nástupu hepatotoxicity,

výbor usúdil, že navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizika nemôžu zaistiť primeranú bezpečnosť pacienta a že sa nepovažujú za realistické v prípade schválenej klinickej indikácie,

výbor vzhľadom na uvedené zistenia dospel k záveru, že pomer prínosu/rizika liekov obsahujúcich lumiracoxib v dávke 100 mg nie je priaznivý,

výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) na základe ustanovení článku 107 ods. 2 smernice 2001/83/ES v platnom znení pripravil dňa 13. decembra 2007 stanovisko odporúčajúce zrušenie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce lumiracoxib uvedené v prílohe I. Výbor CHMP tiež odporučil, že sú potrebné dočasné opatrenia na ochranu verejného zdravia, a preto Európskej komisii odporúča, aby bolo vo všetkých príslušných členských štátoch EÚ, ktoré očakávajú prijatie konečných opatrení, okamžite zastavené povolenie na uvedenie na trh a používanie liekov obsahujúcich lumiracoxib.