

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES
DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS**

Estado Membro	Titular de Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 1235 Wien Austria	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 1235 Wien Austria	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium	Prexigem	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Novartis Pharma NV Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Novartis s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Prague 3 Czech Republic	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU-167-SR UK	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, DK-2100 København Ø Denmark	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nuernberg Germany	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nuernberg Germany	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nuernberg Germany	Hirzia	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstr. 25 D-90429 Nuernberg Germany	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Grécia	Novartis Hellas Aebe National Road a, 12 th Km Metamorphosi Attikis 144 51 Greece	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Novartis Hellas Aebe National Road a, 12 th Km Metamorphosi Attikis 144 51 Greece	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Novartis Hungária Kft. 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47 Hungary	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabær Iceland	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130, Espoo Finland	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja-10, FIN-02130 Espoo Finland	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberly, GU16 7SR Surrey UK	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nederland	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 0667 Oslo Norway	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurnberg Germany	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nurnberg Germany	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Portugal	Laboratório Normal Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial- Edifício 8 - Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Sociedade de Produtos Farmacêuticos Wander, Lda. Rua do Centro Empresarial- Edifício 8 - Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Hirzia	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Empresarial- Edifício 8 - Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Sanabo - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua do Centro Empresarial- Edifício 8 - Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Novartis s.r.o., Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Eslovénia	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg Germany	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmaceutica S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmaceutica S.A.Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sweden	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR UK	Lumiracoxib 100 mg tablets	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR UK	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR UK	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR UK	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR UK	Hirzia	100 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM LUMIRACOXIB (ver Anexo I)

O lumiracoxib é um fármaco anti-inflamatório não esteróide (AINE) que pertence ao grupo dos inibidores selectivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) indicados para o alívio sintomático no tratamento da osteoartrite do joelho e da anca.

Os medicamentos que contêm 100 mg de lumiracoxib receberam uma Autorização de Introdução no Mercado no Reino Unido (RU) em 2003, bem como outras Autorizações de Introdução no Mercado numa série de Estados-Membros da UE através do procedimento de reconhecimento mútuo (ver Anexo I para a lista dos medicamentos que contêm lumiracoxib autorizados na UE). Estes medicamentos estão disponíveis com os nomes de fantasia Frexocel, Hirzia, Prexige e Stellige sob a forma de comprimidos revestidos por película para administração oral.

Em 9 de Novembro de 2007, a Autoridade Competente no Reino Unido (MHRA) emitiu um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a EMEA e a Comissão Europeia, nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de suspender as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm lumiracoxib no respectivo Estado-Membro. Na sua avaliação, a MHRA concluiu que, com a dose de 100 mg, o lumiracoxib estava associado a um risco acrescido de hepatotoxicidade.

O CHMP abordou a questão na reunião plenária de Novembro de 2007 e, nos termos do número 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o procedimento teve início.

Segurança

Existem provas obtidas em ensaios clínicos de que o lumiracoxib está associado a um risco mais elevado de reacções hepáticas adversas em comparação com o naproxeno, ibuprofeno e celecoxib. Adicionalmente, foram recebidos uma série de relatos espontâneos de distúrbios hepáticos associados à utilização do lumiracoxib (até 15 de Novembro de 2007, num total de 181), incluindo 74 relatos que foram considerados como estando relacionados com o lumiracoxib e como sendo graves. Apesar de a maioria destes eventos ter sido notificada para as doses de 200 ou 400 mg, também se obtiveram relatos para a dose de 100 mg, ou seja, a dose aprovada na UE. Não é possível calcular com fiabilidade a magnitude do risco com base nas taxas de relatos espontâneos. Os dados disponíveis (resultados de ensaios clínicos e relatos espontâneos) sugerem um efeito dependente da dose e, possivelmente, da duração do tratamento, apesar de alguns casos (mesmo com a dose de 100 mg) terem sido observados após um tratamento de curta duração.

Reconhece-se que o lumiracoxib 100 mg uma vez por dia proporciona uma vantagem em termos de segurança gastrointestinal em comparação com o naproxeno 1000 mg e o ibuprofeno 2400 mg. Contudo, desconhece-se e é questionável se estas vantagens se manteriam se o AINE fosse administrado concomitantemente com um inibidor da bomba de prótons ou nos doentes a tomarem, simultaneamente, doses baixas de ácido acetilsalicílico. Não foi demonstrada qualquer vantagem gastrointestinal do lumiracoxib face ao celecoxib, um outro inibidor da COX-2.

São várias as medidas de minimização do risco que estão, actualmente, em vigor, incluindo uma contra-indicação nos doentes com disfunção hepática presente ou prévia ou a serem tratados com outros medicamentos hepatotóxicos, bem como recomendações para a monitorização dos testes hepáticos no início e durante o tratamento. Contudo, as provas disponíveis (baseadas na mais recente análise de relatos de reacções adversas) sugerem que os requisitos de monitorização e outras medidas de minimização do risco existentes podem ser inadequados para garantir de forma suficiente a segurança do doente.

As medidas adicionais de minimização do risco propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado incluíram uma restrição do tamanho da apresentação para 2 semanas de tratamento, a implementação de um registo de tratamentos e um estudo epidemiológico de coortes a longo prazo. Contudo, uma duração de tratamento assim tão curta não é compatível com o controlo efectivo de uma doença crónica (osteoartrite do joelho e da anca) e, considerando as características da doença, seria necessária uma readministração do lumiracoxib. Mais importante ainda, desconhece-se qual o intervalo entre os períodos de tratamento e qual a frequência da monitorização dos testes hepáticos que seriam necessários para garantir uma utilização segura. Além do mais, o risco de uma utilização ‘sem indicação’ de doses superiores às aprovadas, por períodos de tempo mais longos do que os recomendados, levantaram reservas adicionais devido ao potencial aumento do risco dependente da dose e da duração. Concluindo, as restrições actuais e recentemente propostas não são consideradas suficientemente tranquilizadoras para impedir o risco de reacções adversas hepáticas como as que foram espontaneamente notificadas.

Benefício/risco

O lumiracoxib está indicado no tratamento da osteoartrose do joelho e da anca, uma doença crónica mas não potencialmente fatal, para a qual o tratamento a longo prazo é, habitualmente, necessário. O lumiracoxib demonstrou possuir uma vantagem gastrointestinal em comparação com doses altas de outros AINE. Contudo, existem alternativas com um perfil de segurança gastrointestinal comparável, incluindo outros inibidores da COX-2 ou AINE, administrados juntamente com gastroprotecção. Identificou-se um risco acrescido de reacções hepatotóxicas adversas graves com o lumiracoxib e relativamente às quais não é possível excluir um surgimento precoce. Considera-se que, por um lado, as medidas de minimização do risco propostas não asseguram a segurança adequada do doente e, por outro lado, não são realistas tendo em conta a indicação clínica aprovada.

Depois de tomar todos estes elementos em conta, o CHMP concluiu que a relação benefício/risco para o lumiracoxib não é considerada favorável e, como tal, recomendou a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que

O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm lumiracoxib na dose de 100 mg.

O Comité considerou que o lumiracoxib está indicado para o alívio sintomático no tratamento da osteoartrite do joelho e da anca e que esta não é uma patologia potencialmente fatal. Adicionalmente, o Comité registou que estão disponíveis tratamentos alternativos.

O Comité concluiu que existem provas crescentes do risco de hepatotoxicidade associado ao lumiracoxib na dose de 100 mg e que, em alguns casos, não é possível excluir um curto período de tempo até ao seu surgimento.

O Comité considerou que as medidas de minimização do risco propostas não asseguram a segurança adequada do doente e não são realistas tendo em conta a indicação clínica aprovada.

À luz dos dados acima apresentados, o Comité concluiu que a relação benefício/risco dos medicamentos que contêm lumiracoxib na dose de 100 mg não é favorável.

Nos termos das disposições do número 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência elaborou um Parecer em 13 de Dezembro de 2007, recomendando a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos que contêm lumiracoxib no Anexo I. O CHMP recomendou também ser necessário tomar medidas temporárias para proteger a saúde pública e, como tal, recomenda à Comissão Europeia que a comercialização e a utilização dos medicamentos que contêm lumiracoxib sejam imediatamente suspensas em todos os Estados-Membros da UE interessados que aguardam pela adopção de medidas finais.