

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE ÄNDERUNG DER PRODUKTINFORMATION

Im September 2004 teilte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rofecoxib (ein selektiver COX-2-Hemmer) der EMEA mit, dass neue Daten zu Rofecoxib aus einer Studie (APPROVe) auf ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen. Diese Daten führten zur weltweiten Marktrücknahme von Vioxx (Rofecoxib) durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 30. September und warfen Fragen zur kardiovaskulären Sicherheit anderer COX-2-Hemmer auf.

Nach Beratungen in der Plenarsitzung des CHMP im Oktober 2004 empfahl die Europäische Kommission, diese Frage der öffentlichen Gesundheit zu sämtlichen Aspekten der kardiovaskulären Sicherheit, einschließlich thrombotischer und kardiorenalere Ereignisse, für dezentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib enthalten, in Gemeinschaftsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, in der aktuellen Fassung zu bewerten und zentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib (Onsenal), Parecoxib (Dynastat/Rayzon) oder Valdecoxib (Bextra/Valdyn) enthalten, einem Prüfverfahren nach Artikel 18 der Verordnung des Rates (EWG) Nr. 2309/93 in der aktuellen Fassung zu unterziehen. Diese Verfahren wurden im November 2004 eingeleitet.

In der Sitzung des CHMP im Februar 2005 fanden Erörterungen zur kardiovaskulären Sicherheit statt. Der CHMP kam überein, dass eine Notfallmaßnahme (Urgent Safety Restriction) zur kardiovaskulären Sicherheit erforderlich war, um neue Gegenanzeigen aufzunehmen und die Warnhinweise und Informationen zu Nebenwirkungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage zu verschärfen. Diese Notfallmaßnahme wurde am 16. Februar 2005 eingeleitet und am 17. Februar 2005 abgeschlossen.

Am 7. April 2005 forderten die Food and Drug Administration (FDA) und die EMEA Pfizer auf, Bextra (Valdecoxib) in Eigeninitiative vom Markt zu nehmen und Pfizer stimmte zu, den Verkauf und die Vermarktung von Bextra weltweit auszusetzen, bis weitere Erörterungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund von Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen abgeschlossen sind.

Am 20. April 2005 legte Pfizer bei einer mündlichen Anhörung Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen bei Valdecoxib vor.

Auf Verlangen der Europäischen Kommission wurde der Umfang der laufenden Klassenüberprüfung um die Beurteilung von schwerwiegenden Hautreaktionen zusätzlich zu den kardiovaskulären Sicherheitsaspekten erweitert.

Zwischen November 2004 und Juni 2005 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegenüber dem CHMP in mündlichen Anhörungen am 18. Januar, 15. Februar und 25. Mai 2005 zu kardiovaskulären und dermatologischen Sicherheitsaspekten bei Onsenal Stellung genommen.

Am 23. Juni 2005 kam der CHMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Nach der Bewertung
 - der neuen Daten zu Rofecoxib aus der klinischen APPROVe-Studie, die ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse erkennen ließen;
 - der neuen Daten zu Celecoxib aus der APC-Studie, die ein erhöhtes dosisabhängiges Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse vermuten ließen;
 - der Daten zu Valdecoxib und Parecoxib aus der CABG- (Coronary Artery Bypass Graft) und der CABG-II-Studie, in denen sich eine höhere Rate schwerwiegender kardiovaskulärer thromboembolischer Ereignisse der Parecoxib/Valdecoxib-Behandlungsgruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Patientengruppe zeigte;

- der Daten zu Etoricoxib aus der EDGE-Studie und aus gepoolten Analysen anderer klinischer Untersuchungen, die einen Zusammenhang mit einem höheren thrombotischen Risiko als bei Naproxen vermuten ließen;
- der Daten zu Lumiracoxib in der TARGET-Studie, die einen geringfügigen Anstieg thrombotischer Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) gegenüber Naproxen vermuten ließen;

zeigen alle verfügbaren Daten ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen für COX-2-Hemmer als Klasse; der CHMP stimmte darin überein, dass ein Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und Dosierung und der Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Reaktion besteht.

- Laut der Beurteilung der Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen treten bei Celecoxib äußerst selten schwerwiegende Hautreaktionen auf. Dies zeigte sich in klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung, deren Analyse mehrere Risikofaktoren für das Auftreten dieser schwerwiegenden Hautreaktionen bei Celecoxib ergab.

Der CHMP bestätigte die Änderungen in der Produktinformation, die bereits nach der Notfallmaßnahme vom Februar mit dem jährlichen Bewertungsberichts im April 2005 vorgenommen wurden und verlangte weitere zusätzliche Änderungen.

Die Änderungen der Produktinformation in Bezug auf kardiovaskuläre Reaktionen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme der Gegenanzeigen: *klinisch gesicherte koronare Herzerkrankung und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen und periphere arterielle Verschlusskrankheit*;
- Aufnahme eines kurzen Hinweises auf die kardiovaskulären Ergebnisse der PreSAP-Studie (Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib (SC-58635) bei der Prophylaxe von sporadisch auftretenden adenomatösen kolorektalen Polypen) sowie der APC-Studie (Prophylaxe von sporadisch auftretenden adenomatösen kolorektalen Polypen mit Celecoxib) mit einem strikter formulierten Wortlaut in Bezug auf kardiovaskuläre Risikogruppen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit Risikofaktoren für Herzerkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie (hohe Cholesterinspiegel), Diabetes mellitus und Rauchen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, ein Absetzen der Behandlung zu erwägen, wenn während der Behandlung bei dem Patienten Verschlechterungen in den beschriebenen Organfunktionen auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, NSAR-Arzneimittel, einschließlich Celecoxib, in Verbindung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit gebührender Vorsicht zu verschreiben.

Die Änderungen der Produktinformation im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen (SCAR= Serious Cutaneous Adverse Reactions) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Warnhinweises, in dem mitgeteilt wird, dass Hautreaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte;
- Verschärfung eines Warnhinweises zur Betonung, dass es bei Celecoxib bereits zu schwerwiegenden Hautreaktionen mit tödlichem Ausgang gekommen ist;
- Aufnahme einer ausführlicheren Beschreibung der ersten Anzeichen von Hautreaktionen, die zum Absetzen der Behandlung führen sollten.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER PRODUKTINFORMATION

Der CHMP

- ist der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Onsenal bei adenomatöser Polyposis familiaris (FAP) weiterhin positiv ist und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß den überarbeiteten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der

Packungsbeilage, (sieheAnhang I bzw. IIIB des CHMP-Gutachtens), aufrechterhalten werden sollen;

- schlussfolgert dass die kardiovaskuläre Sicherheit sowie schwerwiegende Hautreaktionen kontinuierlich und sorgfältig beobachtet und beurteilt werden sollen;
- empfiehlt Folgemaßnahmen zur weiteren Untersuchung der Sicherheit von Celecoxib .

Arzneimittel nicht länger zugelassen