

VĚDECKÉ ZÁVĚRY PRO PROVEDENÍ ÚPRAV V INFORMACÍCH O PŘÍPRAVKU

V září 2004 držitel rozhodnutí o registraci (MAH) pro rofekoxib (selektivní inhibitor COX-2) informoval EMEA, že údaje z nové klinické studie s rofekoxibem (APPROVe) odhalily riziko výskytu trombotických kardiovaskulárních příhod. Tyto údaje měly za následek celosvětové stažení přípravku Vioxx (rofekoxib) z trhu dne 30. září 2004 ze strany MAH a vyvolaly otázky týkající se kardiovaskulární bezpečnosti ostatních inhibitorů COX-2.

V návaznosti na diskuse probíhající na plenárním zasedání výboru CHMP v říjnu 2004 Evropská komise doporučila, aby tato otázka veřejného zdraví týkající se všech aspektů kardiovaskulární bezpečnosti, včetně trombotických a kardioembolických příhod, byla předmětem posuzovacího řízení Společenství dle článku 31 směrnice č. 2001/83/ES, v platném znění, o národně registrovaných přípravcích obsahujících celecoxib, etorikoxib a lumirakoxib, jakož i předmětem prověrek dle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93, v platném znění, o centrálně registrovaných přípravcích obsahujících celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) a valdecoxib (Bextra/Valdyn), jež byly zahájeny v listopadu 2004.

Diskuse na téma kardiovaskulární bezpečnosti se odehrály i během zasedání výboru CHMP v únoru 2005. Výbor CHMP se shodl na tom, že v otázce kardiovaskulární bezpečnosti je potřeba uplatnit neodkladné bezpečnostní omezení (Urgent Safety Restriction, USR), které by zavedlo nové kontraindikace a posílilo upozornění a informace o vedlejších účincích uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) a příbalovém letáku. USR bylo zahájeno 16. února a dokončeno 17. února 2005.

7. dubna 2005 agentury FDA (Food and Drug Administration) a EMEA vyjádřily požadavek, aby společnost Pfizer dobrovolně stáhla z trhu přípravek Bextra (valdecoxib). Společnost Pfizer souhlasila s tím, že v celosvětovém měřítku pozastaví prodej a marketing přípravku Bextra v očekávání dalších diskusí na téma nepříznivého poměru rizik a přínosu založených na dostupných údajích o závažných kožních reakcích.

Dne 20. dubna 2005 společnost Pfizer během slyšení předložila údaje o závažných kožních reakcích na valdecoxib.

Vzhledem k žádosti vznesené Evropskou komisí byl rozsah probíhajícího přezkoumání dané třídy léčiv, zaměřené na aspekty kardiovaskulární bezpečnosti, rozšířen o hodnocení závažných kožních reakcí.

V období od listopadu 2004 do června 2005 podával držitel příslušného rozhodnutí o registraci výboru CHMP ústní vysvětlení aspektů kardiovaskulární a kožní bezpečnosti přípravku Dynastat, a to 18. ledna, 20. dubna a 25. května 2005.

Dne 23. června 2005 výbor CHMP dospěl k rozhodnutí, že:

- S ohledem na posouzení:
 - nových údajů o rofekoxibu zjištěných v rámci klinické studie APPROVe, jež odhalila riziko trombotických kardiovaskulárních příhod,
 - údajů o celecoxibu předložených v rámci APC studie, jež poukázala na zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod v závislosti na dávce,
 - údajů o valdecoxibu a parecoxibu předložených v rámci studií CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, jež ukázaly vyšší míru závažných kardiovaskulárních tromboembolických příhod ve skupině léčené parecoxibem či valdecoxibem oproti skupině dostávající placebo,
 - údajů o etorikoxibu získaných v rámci studie EDGE a také sdružených analýz prováděných v rámci jiných klinických studií, jež ukazují, že přípravek souvisí s vyšším trombotickým rizikem než naproxen,

- údajů o lumirakoxibu porízených na základě studie Target, jež ukázala oproti naproxenu mírný nárůst výskytu tromboembolických příhod (zejména infarktu myokardu),

všechny dostupné údaje ukazují, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích reakcí inhibitorů COX-2 jako třídy léčiv, a výbor se shodl, že existuje spojení mezi dobou trvání léčby a přijímanou dávkou a pravděpodobností, že u pacienta dojde ke kardiovaskulární reakci.

- S ohledem na hodnocení údajů o závažných kožních reakcích má parekoxib souvislost s velmi vzácným výskytem závažných kožních reakcí, jak bylo prokázáno během sledování po uvedení přípravku na trh.

Výbor CHMP potvrdil změny v informacích o přípravku, které již byly zavedeny prostřednictvím změny typu II schválené v dubnu 2005 v návaznosti na únorové USR a další požadované změny.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k aspektům kardiovaskulární bezpečnosti (CV) lze shrnout následovně:

- doplnění ustanovení, že rozhodnutí předepsat selektivní inhibitor COX-2 musí být založeno na zhodnocení celkového rizika daného pacienta,
- doplnění 2 kontraindikací: *Prokázaná ischemická choroba srdeční a/nebo Cerebrovaskulární onemocnění a Onemocnění periferních cév,*
- doplnění upozornění pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění – např. s hypertenzí, hyperlipidemií (vysokou hladinou cholesterolu), diabetem či kouřením,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby zvážili přerušení léčby, pokud v jejím průběhu dojde ke zhoršení pacientova stavu s ohledem na funkci kteréhokoli z výše uvedených orgánových systémů,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby nepřerušovali antiagregační léčbu.

Změny v informacích o přípravku s ohledem k závažným kožním nežádoucím reakcím (SCAR) lze shrnout následovně:

- doplnění kontraindikace pro *pacienty s anamnézou jakékoli lékové alergie,*
- doplnění upozornění, že k výskytu kožních reakcí ve většině případů dojde během prvního měsíce léčby,
- doplnění upozornění předepisujícím lékařům, aby monitorovali výskyt jakýchkoli závažných kožních reakcí v průběhu léčby,
- doplnění upozornění pro pacienty, aby svému lékaři okamžitě hlásili výskyt jakéhokoli kožního projevu.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V INFORMACÍCH O PŘÍPRAVKU

V důsledku toho výbor CHMP

- zastává názor, že poměr přínosu a rizik přípravku Dynastat v rámci krátkodobé léčby pooperační bolesti zůstává i nadále příznivý a že by rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, a to v souladu s upravenými Souhrny údajů o přípravcích a Příbalovým letákem (přiloženo v uvedeném pořadí v přílohách I a IIIB stanoviska výboru CHMP),
- došel k závěru, že kardiovaskulární bezpečnost parekoxibu a závažné kožní reakce je nutno nepřetržitě a pečlivě sledovat a hodnotit.