

## **FAGLIGE KONKLUSIONER VEDRØRENDE ÆNDRINGEN AF PRODUKTINFORMATIONEN**

I september 2004 underrettede indehaveren af markedsføringstilladelsen for rofecoxib (en selektiv Cox-2-hæmmer) EMEA om, at oplysninger fra en ny klinisk undersøgelse (APPROVe) af rofecoxib havde vist risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser. Disse oplysninger førte til, at indehaveren af markedsføringstilladelsen den 30. september 2004 trak Vioxx (rofecoxib) tilbage fra verdensmarkedet, og satte spørgsmålstegn ved den kardiovaskulære sikkerhed ved andre Cox-2-hæmmere.

I fortsættelse af drøftelserne på CHMP's plenarmøde i oktober 2004 henstillede Europa-Kommissionen til, at dette folkesundhedsspørgsmål, der vedrører alle aspekter af for kardiovaskulære sikkerhed, herunder thrombotiske hændelser og kardiorenale hændelser, indbringes for CHMP for at få det behandlet efter artikel 31 ("Referrals") i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, når det gælder decentralt godkendte produkter indeholdende celecoxib, etoricoxib og lumiracoxib, og underkastes en en gennemgang af CHMP i henhold til artikel 18 i Rådets forordning (EF) nr. 2309/93, med senere ændringer, når det gælder de centralt godkendte produkter indeholdende celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) og valdecoxib (Bextra/Valdyn), hvilket blev påbegyndt i november 2004.

På CHMP's møde i februar 2005 blev den kardiovaskulære sikkerhed drøftet. Der var i CHMP enighed om, at det var nødvendigt at iværksætte en Urgent Safety Restriction vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed, med indførelse af nye kontraindikationer og skærpede advarsler og oplysninger om bivirkninger i produktresuméet. Urgent Safety Restriction-proceduren blev påbegyndt den 16. februar 2005 og afsluttet den 17. februar 2005.

Den 7. april 2005 anmodede FDA (Food and Drug Administration) og EMEA Pfizer om frivilligt at trække Bextra (valdecoxib) tilbage fra markedet, og Pfizer indvilligede i at indstille salget og markedsføringen af Bextra på verdensplan, mens man afventede de videre drøftelser af det ugunstige risk/benefit-forhold på grundlag af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner.

Den 20. april 2005 fremlagde Pfizer under en høring oplysninger om alvorlige hudreaktioner i forbindelse med valdecoxib.

Efter anmodning fra Europa-Kommissionen blev den igangværende undersøgelse af denne lægemiddelklasse udvidet til ud over de kardiovaskulære sikkerhedsaspekter også at omfatte alvorlige hudreaktioner.

Mellem november 2004 og juni 2005 afgav indehaveren af markedsføringstilladelsen mundtlige redegørelser til CHMP vedrørende de kardiovaskulære og hudrelaterede sikkerhedsaspekter for Dynastat den 18. januar, 20. april og 25. maj 2005.

Den 23. juni 2005 konkluderede CHMP:

- efter vurdering af:
  - de nye oplysninger om rofecoxib fra den kliniske undersøgelse APPROVe, der viste risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser
  - oplysningerne om celecoxib i APC-undersøgelsen, som tydede på en dosisrelateret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser,
  - oplysningerne om valdecoxib og parecoxib i CABG- (koronararterie-bypass transplantation) og CABG II-undersøgelserne, der viste en højere forekomst af alvorlige kardiovaskulære thromboemboliske hændelser i parecoxib/valdecoxib-behandlingsformen sammenlignet med patienter, der får placebo,
  - oplysningerne om etoricoxib i EDGE-undersøgelsen og i samlede analyser af andre kliniske undersøgelser, som tyder på, at den tilknyttede thromboserisiko er højere end for naproxen,

- oplysningerne om lumiracoxib i Target-undersøgelsen, som tyder på en lidt større forekomst af thrombotiske hændelser (navnlig myokardieinfarkt) end for naproxen, at alle foreliggende oplysninger viser øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved Cox-2-hæmmere som lægemiddelklasse og der var i udvalget enighed om, at der er sammenhæng mellem – doseringens varighed og størrelse og sandsynligheden for en kardiovaskulær reaktion.

- efter vurdering af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner forbindes parecoxib med meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, som er påvist under overvågningen efter markedsføringen.

CHMP bekræftede ændringen af produktinformationen i henhold til den allerede indsendte ansøgning om en type-II-ændring, som blev godkendt i april 2005 i forlængelse af *Urgent Safety Restriction-proceduren* vedrørende sikkerheden i februar, og anmodede om yderligere ændringer.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende de kardiovaskulære risici kan sammenfattes således:

- tilføjelse af, at beslutningen om ordinerings af en selektiv COX-2-hæmmer bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risici,
- tilføjelse af kontraindikationerne: *konstateret iskæmisk hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom samt perifer arteriel sygdom,*
- tilføjelse af en advarsel til patienter med risikofaktorer for hjertesygdom som f.eks. hypertension, hyperlipidæmi (højt kolesterolniveau), diabetes og rygning,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at overveje afbrydelse af behandlingen, hvis patienten under behandlingen oplever en forværring af et hvilket som helst af de beskrevne organsystemfunktioner,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om ikke at afbryde antithrombocytbehandling.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende SCAR kan sammenfattes således:

- tilføjelse af en kontraindikation til *patienter med tidligere lægemiddelallergi af enhver art,*
- tilføjelse af en advarsel med oplysning om, at de fleste tilfælde af hudreaktioner forekommer inden for den første måned af behandlingen,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at overvåge enhver hudreaktion, som forekommer under behandlingen,
- tilføjelse af en advarsel til patienter om omgående at oplyse deres læge om eventuelle ændringer i/på huden.

## **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTINFORMATIONEN**

CHMP

- er af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for Dynastat ved korttidsbehandling af postoperative smerter fortsat er gunstigt, og at markedsføringstilladelseerne bør opretholdes i overensstemmelse med de reviderede produktresuméer og indlægssedlen (vedlagt i bilag I og IIIB til CHMP's udtalelse),
- konkluderede, at den kardiovaskulære sikkerhed og de alvorlige hudreaktioner løbende skal overvåges nøje og vurderes.
- anbefaler opfølgingsforanstaltninger til videre undersøgelse af sikkerheden af parecoxib.