

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Τον Σεπτέμβριο του 2004, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της ροφεκοξίμπης (ενός εκλεκτικού αναστολέα του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση 2 (Cox-2)) ενημέρωσε τον ΕΜΕΑ ότι τα στοιχεία νέας κλινικής μελέτης (APPROVe) για τη ροφεκοξίμπη κατέδειξαν κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα στοιχεία αυτά είχαν ως αποτέλεσμα να αποσύρει ο ΚΑΚ το Vioxx (ροφεκοξίμπη) από την παγκόσμια κυκλοφορία στις 30 Σεπτεμβρίου 2004, και έθεσαν ερωτήματα ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια άλλων αναστολέων της Cox-2.

Έπειτα από τις συζητήσεις κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της CHMP τον Οκτώβριο του 2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προέβη σε σύσταση, σύμφωνα με την οποία το εν λόγω πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά σε όλες τις πτυχές της καρδιαγγειακής ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των θρομβωτικών επεισοδίων και των καρδιακών και νεφρικών επεισοδίων, πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο κοινοτικής διαδικασίας διαιτησίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά τα προϊόντα που δεν έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας και τα οποία περιέχουν σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη και λουμιρακοξίμπη, και αντικείμενο διαδικασίας αξιολόγησης σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμπη (Onsenal), παρεκοξίμπη (Dynastat/Rayzon) και βαλδεκοξίμπη (Bextra/Valdyn), οι οποίες ξεκίνησαν τον Νοέμβριο του 2004.

Κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Φεβρουάριο του 2005, πραγματοποιήθηκαν συζητήσεις σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια. Η CHMP συμφώνησε ότι χρειαζόταν περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα για την καρδιαγγειακή ασφάλεια, με στόχο την εισαγωγή νέων αντενδείξεων και την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και των πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αυτός ο περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα ξεκίνησε στις 16 Φεβρουαρίου 2005 και ολοκληρώθηκε στις 17 Φεβρουαρίου 2005.

Στις 7 Απριλίου 2005, η Υπηρεσία Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και ο ΕΜΕΑ ζήτησαν από την Pfizer να αποσύρει οικειοθελώς από την κυκλοφορία το Bextra (βαλδεκοξίμπη) και η Pfizer συμφώνησε να αναστείλει τις πωλήσεις και την κυκλοφορία του Bextra παγκοσμίως, εν αναμονή περαιτέρω συζητήσεων σε ό,τι αφορά τη δυσμενή αναλογία κινδύνου έναντι του οφέλους, λόγω των στοιχείων σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Στις 20 Απριλίου 2005, κατά τη διάρκεια ακρόασης, η Pfizer παρουσίασε στοιχεία σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις για τη βαλδεκοξίμπη.

Έπειτα από αίτημα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, το πεδίο της συνεχιζόμενης αξιολόγησης της φαρμακευτικής κατηγορίας διευρύνθηκε, προκειμένου να συμπεριληφθεί η αξιολόγηση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, πέραν των πτυχών της καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Στο διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου 2004 και Ιουνίου 2005, ο ΚΑΚ έδωσε προφορικές εξηγήσεις στην CHMP για τις πτυχές της καρδιαγγειακής και δερματικής ασφάλειας για το Dynastat, στις 18 Ιανουαρίου, στις 20 Απριλίου και στις 25 Μαΐου 2005.

Στις 23 Ιουνίου 2005, η CHMP κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Έπειτα από την αξιολόγηση:
  - των νέων στοιχείων που παρασχέθηκαν για τη ροφεκοξίμπη από την κλινική μελέτη APPROVe, η οποία αποκάλυψε κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων,
  - των στοιχείων σχετικά με τη σελεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της μελέτης APC, από τα οποία προέκυψε ότι υπάρχει αυξημένος δόσοεξαρτώμενος κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων,
  - των στοιχείων για τη βαλδεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο των μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG (αορτοστεφανιαία παράκαμψη με

μόσχευμα) και CABG II, τα οποία κατέδειξαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο σκέλος θεραπευτικής αγωγής με παρεκοξίμη/βαλδεκοξίμη σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

- των στοιχείων για την ετορικοξίμη στο πλαίσιο της μελέτης EDGE και σε συγκεντρωτικές αναλύσεις άλλων κλινικών μελετών, από τα οποία προκύπτει συσχετισμός με υψηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων σε σύγκριση με την ναπροξένη
- των στοιχείων για τη λουμιρακοξίμη στο πλαίσιο της μελέτης Target, από τα οποία προκύπτει μικρή αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων (ιδίως έμφραγμα του μυοκαρδίου) έναντι της ναπροξένης,

το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών για την κατηγορία των αναστολέων Cox-2 και συμφώνησε ότι υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στη διάρκεια και τη λαμβανόμενη δόση και στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής αντίδρασης.

- Έπειτα από την αξιολόγηση των στοιχείων σχετικά με τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η παρεκοξίμη συνδέεται με πολύ σπάνια εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως αποδεικνύεται κατά την παρακολούθηση μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Η CHMP επιβεβαίωσε τις αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, οι οποίες εισήχθηκαν ήδη μέσω τροποποίησης τύπου II που εγκρίθηκε τον Απρίλιο του 2005 μετά τον περιορισμό ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα του Φεβρουαρίου, και ζήτησε περαιτέρω αλλαγές.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη δήλωσης ότι η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της COX-2 πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για κάθε μεμονωμένο ασθενή,
- προσθήκη των αντενδείξεων *Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος και περιφερική αρτηριοπάθεια.*
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης), διαβήτη και κάπνισμα,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας, εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής οι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση στη λειτουργία του προαναφερθέντος συστήματος οργάνων,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους να μην διακόπτουν τις αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος σε σχέση με την μελέτη SCAR μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη αντενδείξεως για *ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο,*
- προσθήκη προειδοποίησης, ώστε να αναφέρεται ότι η έναρξη των δερματικών αντιδράσεων εμφανίζεται στην πλειονότητα των περιστατικών εντός του πρώτου μήνα αγωγής,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους, ώστε να παρακολουθούν κάθε σοβαρή δερματική αντίδραση η οποία ενδέχεται να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της αγωγής,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους κάθε δερματική πάθηση που εμφανίζουν.

## **ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κατόπιν τούτου, η CHMP:

- κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Dynastat για τη βραχυχρόνια θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου εξακολουθεί να είναι θετική και πρέπει να διατηρηθούν οι άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με την αναθεωρημένη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης (επισυνάπτονται στο παράρτημα I και IIIB αντίστοιχα της γνωμοδότησης της CHMP),

- καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η καρδιαγγειακή ασφάλεια και οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και να αξιολογούνται συνεχώς.
- συνιστά τη λήψη μέτρων παρακολούθησης με στόχο την περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας της παρεκοξίμης.