

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PARA LA MODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

En septiembre de 2004, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la Cox-2) informó a la EMEA de que los datos de un nuevo ensayo clínico (APPROVe) para rofecoxib revelaban un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. El conocimiento de tales datos llevó al TAC a retirar del mercado en todo el mundo Vioxx (rofecoxib) el 30 de septiembre de 2004, y a cuestionar la seguridad cardiovascular de otros inhibidores de la Cox-2.

Tras los debates de la sesión plenaria del CHMP de octubre de 2004, la Comisión Europea recomendó que esta cuestión de salud pública sobre todos los aspectos de la seguridad cardiovascular, incluyendo acontecimientos trombóticos y acontecimientos cardiorrenales, fuera objeto de un arbitraje comunitario conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos autorizados por el procedimiento descentralizado que contienen celecoxib, etoricoxib, y lumiracoxib; y de un procedimiento de revisión conforme al artículo 18 del Reglamento del Consejo (CEE) nº 2309/93, modificado, para los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado que contienen celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) y valdecoxib (Bextra/Valdyn). Ambos procedimientos se iniciaron en noviembre de 2004.

Durante la reunión del CHMP de febrero de 2005, se discutió el tema de la seguridad cardiovascular. El CHMP acordó la necesidad de una restricción de seguridad urgente (RSU) sobre la seguridad cardiovascular para introducir nuevas contraindicaciones y reforzar las advertencias y la información sobre los efectos adversos en el Resumen de las Características del Producto (RCP) y en el prospecto. Esta RSU comenzó el 16 de febrero de 2005 y finalizó el 17 de febrero de 2005.

El 7 de abril de 2005 la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA solicitaron que Pfizer retirara voluntariamente del mercado Bextra (valdecoxib) y Pfizer acordó suspender la venta y comercialización de Bextra en todo el mundo, a la espera de la conclusión de los debates sobre la relación no favorable riesgo/beneficio tras conocerse la información sobre reacciones cutáneas graves (RCG).

El 20 de abril de 2005, Pfizer presentó datos sobre RCG causadas por valdecoxib durante una comparecencia.

A petición de la Comisión Europea se amplió el ámbito de la revisión de clase en curso, para incluir la evaluación de las RCG además de las cuestiones de seguridad cardiovascular.

Entre noviembre de 2004 y junio de 2005, el TAC realizó una presentación oral ante el CHMP sobre aspectos de seguridad cardiovascular y cutánea para Dynastat; concretamente el 18 de enero, el 20 de abril y el 25 de mayo de 2005.

El 23 de junio de 2005, el CHMP concluyó que:

- Una vez evaluados:
 - los nuevos datos sobre rofecoxib desvelados por el estudio clínico APPROVe, que revelan un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos,
 - los datos sobre celecoxib presentados en el estudio APC, que sugiere un mayor riesgo relacionado con la dosis de acontecimientos cardiovasculares graves,
 - los datos presentados sobre valdecoxib y parecoxib en los estudios CABG (cirugía de derivación coronaria) y CABG II, que mostraron una tasa más elevada de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves en la rama del tratamiento con parecoxib/valdecoxib que en la del grupo de pacientes que recibieron placebo,
 - los datos sobre etoricoxib en el estudio EDGE y los análisis agrupados de otros ensayos clínicos, que sugirieron una asociación con un mayor riesgo trombótico que en el caso de naproxeno,
 - los datos sobre lumiracoxib en el estudio TARGET, que sugirieron un ligero incremento de los acontecimientos trombóticos (especialmente el infarto de miocardio) frente a

naproxeno,
todos los datos disponibles indican un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares para los inhibidores de la Cox-2 como clase, y concuerdan en que existe una asociación entre la duración y la dosis de ingesta y la probabilidad de sufrir una reacción cardiovascular.

- Tras la evaluación de los datos referentes a las RCG, parecoxib se asocia a una incidencia muy baja de RCG, como quedó claro durante el periodo de vigilancia posterior a la comercialización.

El CHMP confirmó los cambios en la Información sobre el Producto ya introducidos mediante una modificación de tipo II adoptada en abril de 2005 a raíz de la RSU de febrero, y solicitó nuevos cambios.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con los acontecimientos cardiovasculares pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de la aseveración de que la decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox-2 deberá fundarse en una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.
- Adición de las contraindicaciones: *Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/ o enfermedad cerebrovascular establecidas.*
- Adición de una advertencia para los pacientes con factores de riesgo para cardiopatías, como hipertensión, hiperlipidemia (nivel de colesterol alto), diabetes y fumadores.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, que deberán considerar la interrupción del tratamiento si durante el mismo se evidencia un deterioro de cualquiera de las funciones orgánicas descritas.
- Adición de una advertencia para los prescriptores de que no interrumpan ningún tratamiento antiagregante.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con las RCG pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una contraindicación en *pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco.*
- Adición de una advertencia de que la aparición de reacciones cutáneas se produce en la mayor parte de los casos durante el primer mes de tratamiento.
- Adición de una advertencia a los prescriptores de que deberán vigilar cualquier RCG que aparezca durante el tratamiento.
- Adición de una advertencia a los pacientes de que deberán notificar inmediatamente a su médico la aparición de cualquier reacción cutánea.

FUNDAMENTOS DE LA MODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

Por cuanto antecede, el CHMP

- considera que la relación riesgo/beneficio de Dynastat en el tratamiento de corta duración del dolor postoperatorio sigue siendo favorable, y por tanto deben mantenerse las autorizaciones de comercialización, de acuerdo con el Resumen de Características del Producto y el prospecto (anexos I y IIIB, respectivamente, del dictamen del CHMP),
- concluye que la seguridad cardiovascular y las RCG deberán ser continua y minuciosamente vigiladas y evaluadas,
- recomienda medidas de seguimiento para continuar investigando la seguridad de parecoxib.