

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA MUUTMISEKS

2004. aasta septembris teatas rofekoksiibi (selektiivne Cox-2 inhibiitor) müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile (EMA-le), et uue kliinilise uuringu (APPROVe) andmetest rofekoksiibi kohta on ilmnunud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude risk. Nende andmete tulemusena kõrvaldas müügiloa hoidja Vioxx'i (rofekoksiib) 30. septembril 2004 müügil kogu maailmas ning tõstas küsimus teiste Cox-2 inhibiitorite kardiovaskulaarse ohutuse kohta.

Pärast arutelusid inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee 2004. aasta oktoobri plenaaristungil soovitas Euroopa Komisjon rakendada sellele rahvatervise probleemile kardiovaskulaarse ohutuse kõigi aspektide osas, sealhulgas trombootilised nähud ning südame- ja neeruhäired, ühenduse esildiste sädet vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 koos muudatustega, mis puudutavad mittetsentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi, etorikoksiibi ja lumirakoksiibi, ning läbivaatamiskorda vastavalt nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artiklile 18 koos muudatustega, mis puudutavad tsentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi (Onsenal), parekoksiibi (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksiibi (Bextra/Valdyn), mis algatati 2004. aasta novembris.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee 2005. aasta veebruari koosolekul toimus arutelu kardiovaskulaarse ohutuse teemal. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leidis, et kardiovaskulaarset ohutust silmas pidades on vajalik kehtestada kiireloomuline ohutuspiirang, lisades uued vastunäidustused ravimi omaduste kokkuvõttesse ja tõsta tugevamalt esile selles sisalduvaid hoiatusi ja teavet kõrvaltoimete osas. See kiireloomuline ohutuspiirang algatati 16. veebruaril 2005 ja vormistati lõplikult 17. veebruaril 2005.

7. aprillil 2005 palusid USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) ja EMA Pfizeril Bextra (valdekoksiib) turult vabatahtlikult kõrvaldada ning Pfizer nõustus peatama Bextra müügi ja turustamise kogu maailmas kuni seoses andmetega raskete nahareaktsioonide esinemisest algatunud ravimi kasulikkuse ja riski ebasoodsat suhet puudutavate arutelude lõppemiseni.

20. aprilli 2005 ärakuulamisel esitas Pfizer andmed raskete nahareaktsioonide kohta seoses valdekoksiibiga.

Pärast Euroopa Komisjoni taotlust laiendati ravimiklassi käimasoleva läbivaatuse ulatust lisaks kardiovaskulaarse ohutuse aspektidele ka raskete nahareaktsioonide hindamisele.

Ajavahemikul 2004. aasta novembrist 2005. aasta juunini andis müügiloa hoidja inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteele suuliselt selgitusi Dynastati kardiovaskulaarse ja nahaohutuse aspektide kohta 18. jaanuaril, 15. veebruaril ja 25. mail 2005.

23. juunil 2005 jõudis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee alljärgnevale järeldusele.

- Olles hinnanud:
 - kliinilise uuringu APPROVe tulemusena rofekoksiibi kohta esitatud uusi andmeid, mis näitavad trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude riski;
 - uuringu APC (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil) tulemusena tselekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitasid annusega seotud raskete kardiovaskulaarsete juhtude riski suurenemist;
 - uuringute CABG (koronaararteri šuntimine) ja CABG II tulemusena valdekoksiibi ja parekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitavad raskete kardiovaskulaarsete trombemboolia nähtude suuremat sagedust parekoksiibi/valdekoksiibiga ravitud patsientide rühmas võrreldes nendega, kellele manustati platseebot;
 - uuringu EDGE tulemusena etorikoksiibi kohta esitatud andmeid ja muude kliiniliste uuringute ühendatud analüüsitulemusi, mis viitavad suuremale tromboosi riskile kui naprokseeni puhul;

- uuringu Target tulemusena lumirakoksiibi kohta esitatud andmeid, mis viitavad tromboosinähtude (eriti südamelihase infarkti) sageduse kergele tõusule võrreldes naprokseeniga,

on ilmne, et kõik kättesaadavad andmed näitavad kogu Cox-2 inhibiitorite klassi puhul kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski suurenemist, ning komitee leidis, et ravimi kasutamise kestuse ja annuse ning kardiovaskulaarse reaktsiooni tekkimise tõenäosuse vahel on olemas seos.

- Pärast raskeid nahareaktsioone käsitlevate andmete hindamist seostatakse parekoksiibi müügi järgse järelevalve andmetel väga harva esinevate raskete nahareaktsioonidega.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kinnitas muutused, mis olid tooteinfosse sisse viidud juba aprillis 2005 veebruarikuise ohutuspiirangu alusel vastu võetud II tüüpi muudatuse kaudu, ning taotles edasiste muutuste tegemist.

Kardiovaskulaarseid juhte puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada märge, et selektiivse Cox-2 inhibiitori väljakirjutamise otsuses tuleks lähtuda konkreetse patsiendi üldriskide hinnangust;
- lisada vastunäidustused *diagnoositud südame isheemiatõbi ja/või südame-veresoonkonna haigus ning perifeersete arterite haigus*;
- lisada hoiatus südamehaiguse riskiteguritega, näiteks hüpertensiooni, hüperlipideemiat (kõrge kolesteroolitase), diabeeti põdevatele ja või suitsetavatele patsientidele;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele, et nad kaaluksid ravi katkestamist, kui mõne mainitud elundisüsteemi talitus patsiendil ravi käigus halveneb;
- Lisada hoiatus ravimi ordineerijatele, et nad ei katkestaks tromboosivastast ravi,

Nahareaktsioone puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- Lisada vastunäidustus *ükskõik millise ravimiallergiaga patsientidele*,
- lisada hoiatus, et nahareaktsioonid algavad enamikul juhtudel esimesel ravikuul;
- Lisada hoiatus ravi ordineerijatele, et tuleb jälgida võimalikke ravi ajal tekkivaid raskeid nahareaktsioone,
- Lisada hoiatus patsientidele, et nad teataksid oma arstile viivitamata ükskõik millise nahaseisundi tekkimisest.

MÜÜGILOA MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee

- on arvamisel, et Dynastati kasulikkuse ja riski suhe operatsioonijärgse valu lühiajaliseks raviks on jätkuvalt soodne ning arvestades muutusi ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse lisadena I ja IIIB) tuleks müügiload säilitada,
- otsustas, et kardiovaskulaarset ohutust ja raskeid nahareaktsioone tuleks pidevalt hoolikalt jälgida ja hinnata,
- soovitas rakendada parekoksiibi ohutuse edasiseks täiendavaks uurimiseks järelmeetmeid.