

## **WNIOSKI NAUKOWE W CELU WNIESIENIA POPRAWEK DO DRUKÓW INFORMACYJNYCH**

We wrześniu 2004 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu rofekoksybu (wybiórczy inhibitor Cox-2) poinformował EMEA, że dane uzyskane w wyniku nowego badania klinicznego (APPROVe) z zastosowaniem rofekoksybu ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym. Dane te spowodowały wycofanie z obrotu na całym świecie przez podmiot odpowiedzialny preparatu Vioxx (rofekoksyb) w dniu 30 września 2004 r. i wywołały wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania pozostałych inhibitorów Cox-2 w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

W wyniku dyskusji podczas posiedzenia plenarnego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w październiku 2004 r. Komisja Europejska zaleciła, aby niniejsza kwestia z zakresu zdrowia publicznego, ze wszystkimi aspektami bezpieczeństwa stosowania preparatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, w tym również zdarzeń o charakterze zakrzepowym oraz zdarzeń sercowo-nerkowych, została rozpatrzona w ramach wspólnotowej procedury przekazania zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, ze zmianami dotyczącymi produktów zawierających celekoksyl, etorykoksyl oraz lumirakoksyl zarejestrowanych w ramach procedury zdecentralizowanej, a także rewizję zgodnie z art. 18 rozporządzenia Rady (EWG) Nr 2309/93, ze zmianami dotyczącymi produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, zawierających celekoksyl (Onsenal), parekoksyl (Dynastat/Rayzon) oraz waldekoksyl (Bextra/Valdyn). Procedury te rozpoczęto w listopadzie 2004 r.

Podczas posiedzenia CHMP w lutym 2005 r. miały miejsce dyskusje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. CHMP uznał potrzebę wprowadzenia pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, polegającej na zamieszczeniu w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta nowych przeciwwskazań i uwydatnieniu ostrzeżeń i informacji na temat działań niepożądanych. Procedurę wprowadzenia ograniczenia rozpoczęto 16 lutego 2005 r. i zakończono 17 lutego 2005 r..

W dniu 7 kwietnia 2005 r. FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMEA wystosowały prośbę do firmy Pfizer o dobrowolne wycofanie z obrotu preparatu Bextra (waldekoksyl), w wyniku czego firma Pfizer zgodziła się wstrzymać na całym świecie sprzedaż oraz marketing preparatu Bextra do czasu dalszych dyskusji dotyczących niekorzystnego bilansu ryzyka i korzyści ze względu na dane dotyczące ciężkich reakcji skórnych.

Firma Pfizer podczas prezentacji w dniu 20 kwietnia 2005 r. przedstawiła dane na temat ciężkich reakcji skórnych, które wystąpiły po zastosowaniu waldekoksylu.

W odpowiedzi na wniosek Komisji Europejskiej rozszerzono zakres toczącej się rewizji tej klasy leków, obejmując nim ocenę ciężkich reakcji skórnych obok aspektów bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

W okresie od listopada 2004 do czerwca 2005 r. podmiot odpowiedzialny udzielił CHMP w dniach 18 stycznia, 20 kwietnia i 25 maja 2005 r. ustnych wyjaśnień na temat aspektów bezpieczeństwa preparatu Dynastat dla układu sercowo-naczyniowego oraz skóry.

W dniu 23 czerwca 2005 r. Komitet CHMP sformułował następujące wnioski:

- Na podstawie oceny:
  - nowych danych na temat rofekoksybu uzyskanych w badaniu klinicznym APPROVe, które ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym;
  - danych na temat celekoksylu przedstawionych w badaniu APC, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zależne od dawki,

- danych na temat waldekoksybu i parekoksybu, przedstawionych w badaniach dotyczących operacji pomostowania tętnic wieńcowych z użyciem przeszczepów naczyniowych CABG (Coronary Artery Bypass Graft) oraz CABG II, które wykazały większą częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowo-zatorowym w grupie leczonej parekoksybem/waldekoksybem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo;
- danych na temat etorykoksybu otrzymanych w badaniu EDGE oraz zbiorczych analizach z innych badań klinicznych, które sugerowały związek stosowania leku z większym ryzykiem powstania zakrzepów niż w przypadku naproksenu;
- danych na temat lumirakoksybu otrzymanych w badaniu Target, sugerujących niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) w porównaniu z naproksenem;

stwierdzono, że wszystkie dostępne dane wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związane z inhibitorami Cox-2 jako klasą leków. Uznano również, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego.

- W oparciu o ocenę danych dotyczących ciężkich reakcji skórnych stwierdzono, zgodnie z tym, co wykazały badania kliniczne oraz obserwacje prowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu, stosowanie parekoksybu wiąże się z bardzo rzadkim występowaniem ciężkich reakcji skórnych.

CHMP zatwierdził zmiany w drukach informacyjnych wprowadzone w kwietniu 2005 r. w uzupełnieniu do pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) z lutego w postaci zmiany typu II, a także wystosował prośbę o wprowadzenie dalszych zmian.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych dla produktu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego można podsumować następująco:

- dołączenie stwierdzenia, że decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta;
- dołączenie przeciwwskazań: *rozpoznana choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba naczyń mózgowych oraz choroba naczyń obwodowych*;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia chorób serca, takich jak nadciśnienie oraz hiperlipidemii (podwyższone stężenie cholesterolu), cukrzycy oraz palenia tytoniu;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy, dotyczącego rozważenia odstawienia leku, jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjentów pogorszenie czynności opisanych układów/narządów;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy dotyczącego konieczności kontynuowania leczenia środkami przeciwplatekarnymi.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych w odniesieniu do schorzeń skórnych o podłożu alergicznym można podsumować następująco:

- dołączenie przeciwwskazania dla pacjentów, u których wystąpiła w wywiadzie alergia na jakikolwiek lek;
- dołączenie ostrzeżenia informującego, że wystąpienie reakcji skórnych następuje w większości przypadków w ciągu pierwszego miesiąca leczenia;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy o konieczności obserwowania wszystkich ciężkich reakcji skórnych występujących podczas leczenia;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, aby natychmiast zgłaszać lekarzowi wszystkie pojawiające się schorzenia skórne.

## **PODSTAWY DO WNIESIENIA POPRAWEK DO DRUKÓW INFORMACYJNYCH**

Mając na uwadze co następuje, CHMP:

- wydał opinię, zgodnie z którą bilans korzyści i ryzyka w przypadku preparatu Dynastat stosowanego w krótkotrwałym leczeniu bólu po zabiegach chirurgicznych pozostaje korzystny

- i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu na podstawie poprawionej charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta (załączonych w aneksach I i IIIB do opinii CHMP);
- sformułował wniosek, że należy bezustannie i wnikliwie prowadzić obserwację i dokonywać oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz ciężkich reakcji skórnych.