

VĚDECKÉ ZÁVĚRY PRO PROVEDENÍ ÚPRAV V INFORMACÍCH O PŘÍPRAVKU

V září 2004 držitel rozhodnutí o registraci (MAH) pro rofekoxib (selektivní inhibitor COX-2) informoval EMEA, že údaje z nové klinické studie s rofekoxibem (APPROVe) odhalily riziko výskytu trombotických kardiovaskulárních příhod. Tyto údaje měly za následek celosvětové stažení přípravku Vioxx (rofekoxib) z trhu dne 30. září 2004 ze strany MAH a vyvolaly otázky týkající se kardiovaskulární bezpečnosti ostatních inhibitorů COX-2.

V návaznosti na diskuse probíhající na plenárním zasedání výboru CHMP v říjnu 2004 Evropská komise doporučila, aby tato otázka veřejného zdraví týkající se všech aspektů kardiovaskulární bezpečnosti, včetně trombotických a kardio renálních příhod, byla předmětem postoupení záležitosti Společenství dle článku 31 směrnice č. 2001/83/ES, v platném znění, o národně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib, etorikoxib a lumirakoxib, jakož i předmětem přezkoumání dle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93, v platném znění, o centrálně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib (Onsenal), parekoxib (Dynastat/Rayzon) a valdekokib (Bextra/Valdyn), jež byly zahájeny v listopadu 2004.

Diskuse na téma kardiovaskulární bezpečnosti se odehrály i během zasedání výboru CHMP v únoru 2005. Výbor CHMP se shodl na tom, že v otázce kardiovaskulární bezpečnosti je potřeba uplatnit neodkladné bezpečnostní omezení (Urgent Safety Restriction, USR), které by zavedlo nové kontraindikace a posílilo upozornění a informace o nežádoucích účincích uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) a Příbalovém letáku. USR bylo zahájeno 16. února a dokončeno 17. února 2005.

7. dubna 2005 agentury FDA (Food and Drug Administration) a EMEA vyjádřily požadavek, aby společnost Pfizer dobrovolně stáhla z trhu přípravky Bextra (valdekokib). Společnost Pfizer souhlasila s tím, že v celosvětovém měřítku pozastaví prodej a marketing přípravku Bextra v očekávání dalších diskusí na téma nepříznivého poměru rizik a přínosu založených na dostupných údajích o závažných kožních reakcích.

Dne 20. dubna 2005 společnost Pfizer během slyšení předložila údaje o závažných kožních reakcích na valdekokib.

Vzhledem k žádosti vznesené Evropskou komisí byl rozsah probíhajícího přezkoumání dané třídy léčiv, zaměřené na aspekty kardiovaskulární bezpečnosti, rozšířen o hodnocení závažných kožních reakcí.

V období od listopadu 2004 do června 2005 podával držitel příslušného rozhodnutí o registraci výboru CHMP ústní vysvětlení o aspektech kardiovaskulární a kožní bezpečnosti přípravku Onsenal, a to 18. ledna, 15. února a 25. května 2005.

Dne 23. června 2005 výbor CHMP dospěl k rozhodnutí, že:

- S ohledem na posouzení:
 - nových údajů o rofekoxibu zjištěných v rámci klinické studie APPROVe, jež odhalila riziko trombotických kardiovaskulárních příhod,
 - údajů o celekoxibu předložených v rámci APC studie, jež poukázala na zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod v závislosti na dávce,
 - údajů o valdekokibu a parekoxibu předložených v rámci studií CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, jež ukázaly vyšší míru závažných kardiovaskulárních tromboembolických příhod ve skupině léčené parekoxibem či valdekokibem oproti skupině dostávající placebo,
 - údajů o etorikoxibu získaných v rámci studie EDGE a také sdružených analýz prováděných v rámci jiných klinických studií, jež ukazují, že přípravek souvisí s vyšším trombotickým rizikem než naproxen,

- údajů o lumirakoxibu porízených na základě studie Target, jež ukázala oproti naproxenu mírný nárůst výskytu tromboembolických příhod (zejména infarktu myokardu), všechny dostupné údaje ukazují, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích reakcí inhibitorů COX-2 jako třídy léčiv, a výbor se shodl, že existuje spojení mezi dobou trvání léčby a přijímanou dávkou a pravděpodobností, že u pacienta dojde ke kardiovaskulární reakci.

- S ohledem na hodnocení údajů o závažných kožních reakcích má celecoxib souvislost s velmi vzácným výskytem závažných kožních reakcí, jak bylo prokázáno v klinických studiích a během sledování po uvedení přípravku na trh. Analýza dostupných údajů odhalila několik rizikových faktorů vedoucích k výskytu těchto závažných kožních reakcí při užívání přípravku celecoxib.

Výbor CHMP potvrdil změny v informacích o přípravku, které již byly zavedeny v průběhu každoročního přezkumu a schváleny v dubnu 2005 v návaznosti na únorové USR, a vyžádal si další změny.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k aspektům kardiovaskulární bezpečnosti (CV) lze shrnout následovně:

- doplnění 2 kontraindikací: *Prokázaná ischemická choroba srdeční a/nebo Cerebrovaskulární onemocnění* a *Onemocnění periferních cév*,
- doplnění základních informací o kardiovaskulárních nálezech ve studiích PreSAP (Účinnost a bezpečnost přípravku celecoxib /SC-58635/ v prevenci sporadických adenomatózních kolorektálních polypů) a APC (Prevence sporadických kolorektálních adenomů při užívání přípravku celecoxib) za účelem zdůraznění upozornění týkajícího se daných rizikových skupin.
- doplnění upozornění pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění, mezi které patří např. hypertenze, hyperlipidémie (vysoká hladina cholesterolu), diabetes či kouření,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby zvážili přerušeni léčby, pokud v jejím průběhu dojde ke zhoršení pacientova stavu s ohledem na funkci kteréhokoli z výše uvedených orgánových systémů,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby byli velmi opatrní při předepisování nesteroidních antirevmatik (NSA), včetně celecoxibu, v kombinaci s ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru pro angiotensin II.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k závažným kožním nežádoucím reakcím (SCAR) lze shrnout následovně:

- doplnění upozornění, že k výskytu kožních reakcí ve většině případů dojde během prvního měsíce léčby,
- doplnění upozornění pro pacienty s anamnézou jakékoli lékové alergie,
- zdůraznění upozornění, že při užívání přípravku celecoxib se objevily závažné kožní reakce vedoucí k úmrtí pacienta.
- doplnění podrobného popisu prvních příznaků kožních reakcí vedoucích k přerušeni léčby.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V INFORMACÍCH O PŘÍPRAVKU

V důsledku toho výbor CHMP

- zastává názor, že poměr přínosu a rizik přípravku Onsenal u dědičných adenomatózních polypóz (FAP) zůstává i nadále příznivý a že by rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, a to v souladu s upravenými Souhrny údajů o přípravcích a Příbalovým letákem (přiloženo v uvedeném pořadí v přílohách I a IIIB stanoviska výboru CHMP),
- došel k závěru, že kardiovaskulární bezpečnost celecoxibu a závažné kožní reakce je nutno nepřetržitě a pečlivě sledovat a hodnotit.