

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

2004. szeptemberében a rofecoxib (egy szelektív Cox-2 gátló) forgalomba hozatali engedélyének jogosultja arról tájékoztatta az EMEA-t, hogy a rofecoxib klinikai vizsgálatának (APPROVe) új adatai thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel. Ezen adatok következtében vonták ki a forgalomból a Vioxx-ot 2004. szeptember 30-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja világszerte, és ezek alapján vetődött fel a többi Cox-2 gátló cardiovascularis biztonságosságának kérdése is.

A CHMP 2004. októberi plenáris ülésén tartott megbeszélésre hivatkozva az Európai Bizottság azt javasolta, hogy ez a közegészségügyi kérdés, amely a cardiovascularis biztonságosság valamennyi szempontjára kiterjed (beleértve a thromboticus és a cardio-renalis eseményeket), a nem centralizált eljárással engedélyezett celecoxib, etoricoxib és lumirakoxib tartalmú készítmények esetében a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti közösségi állásfoglalás (Community referral) hatálya alá kerüljön, a centralizált eljárással engedélyezett celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) és valdecoxib (Bextra/Valdyn) tartalmú készítmények esetében pedig a módosított 2309/93/EGK tanácsi rendelet 18. cikke szerinti felülvizsgálati eljárás hatálya alá kerüljön, melyek 2004. novemberében megkezdődtek.

A CHMP 2005. februári ülésén tárgyalták a cardiovascularis biztonságosság kérdését. A CHMP egyetértett a cardiovascularis biztonságosságra vonatkozó sürgős biztonsági korlátozás (*Urgent Safety Restriction*, USR) szükségességével az új ellenjavallatok bevezetése és az alkalmazási előírásban szereplő mellékhatásokra vonatkozó figyelmeztetések és információk alátámasztása céljából. Az USR 2005. február 16-án kezdődött és 2005. február 17-én zárult le.

2005. április 7-én az Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (FDA) és az EMEA arra kérte a Pfizert, hogy önként vonja ki a Bextrát (valdecoxib) a forgalomból, a Pfizer beleegyezett a Bextra eladásának és forgalmazásának világszerte történő felfüggesztésébe a súlyos bőrreakciókra vonatkozó adatok miatti kedvezőtlen kockázat/előny arányra irányuló további megbeszélések időtartamára.

A 2005. április 20-án tartott meghallgatás során a Pfizer a valdecoxibbal kapcsolatban adatokat nyújtott be a súlyos bőrreakciókra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság kérésére hivatkozva, a folyamatban lévő osztály-felülvizsgálatot a cardiovascularis biztonságossági szempontokon túlmenően kiterjesztették a súlyos bőrreakciók értékelésére is.

2004. november és 2005. június közötti időszak: 2005. január 18-án, február 15-én és május 25-én a forgalomba hozatali engedély jogosultja szóbeli magyarázatot adott a CHMP-nek az Onsenal cardiovascularis és bőr biztonságossági jellegére vonatkozóan.

2005. június 23-án a CHMP az alábbi következtetést vonták le:

- az értékelések alapján:
 - az APPROVe klinikai vizsgálatból származó, rofecoxibra vonatkozó új adatok thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel,
 - az APC vizsgálatból származó, celecoxibra vonatkozó adatok súlyos cardiovascularis események megnövekedett, dózisfüggő kockázatára engedtek következtetni,
 - a CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, koronária artéria bypass beültetés) és CABG II. vizsgálatokból származó, valdecoxibra és parecoxibra vonatkozó adatok azt mutatták, hogy a súlyos cardiovascularis thromboemboliás események előfordulási gyakorisága a parecoxibbal/valdecoxibbal kezelt betegcsoportban nagyobb volt, mint a placebót kapó betegek esetében,
 - az EDGE vizsgálatból származó, etoricoxibra vonatkozó adatok és más klinikai vizsgálatokból származó adatok csoportos elemzése alapján az etoricoxib alkalmazásával összefüggő thromboticus kockázat nagyobb, mint a naproxen esetében,

- a Target vizsgálatból származó, lumirakoxibra vonatkozó adatok a thromboticus események (különösen a myocardialis infarctus) előfordulási gyakoriságának kismértékű növekedésére engedtek következtetni a naproxennel összehasonlítva, minden rendelkezésre álló adat a cardiovascularis mellékhatások megnövekedett kockázatát mutatja a Cox-2 gátló gyógyszerosztály esetében, és a CHMP egyetértett azzal, hogy összefüggés van a gyógyszerbevitel időtartama és dózisa, valamint a cardiovascularis reakció bekövetkezésének valószínűsége között.

- A súlyos bőrreakciók értékelése alapján a celecoxib nagyon ritkán előforduló súlyos bőrreakciókat válthat ki, amit a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni megfigyelés bizonyítottak. Ezen elemzések során a celecoxib által kiváltott súlyos bőrreakciók előfordulásának több kockázati tényezőjét is feltárták.

A CHMP jóváhagyta a terméktájékoztatóban már előzőleg, a 2005. áprilisában, a februári sürgős biztonsági korlátozást követően az évenkénti újraértékelés során eszközölt változtatásokat és további módosításokat kért.

A terméktájékoztatóban történt, cardiovascularis eseményekhez kapcsolódó változtatások a következőképpen foglalhatók össze:

- ellenjavallatok hozzáadása: *Ischaemiás szívbetegség, és/vagy cerebrovascularis megbetegedés és perifériás verőérbetegség klinikailag manifest formái,*
- a PreSAP (A celecoxib hatásossága és biztonságossága (SC-58635) a sporadikus adenomatosus colorectalis polipok megelőzésében) és az APC (sporadikus colorectalis adenoma megelőzése celecoxibbal) vizsgálatok cardiovascularis eredményeiről szóló rövid tájékoztató hozzáadása annak érdekében, hogy pontosabb megfogalmazás szerepeljen a cardiovascularis kockázati csoportok tekintetében,
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegek vonatkozásán, akiknél szívbetegségekre hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, mint pl. hypertonia, hyperlipidaemia (magas koleszterin-szint), diabetes mellitus és dohányzás,
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik leírt szervrendszeri funkcióban rosszabbodás következne be, fontolják meg a terápia felfüggesztését,
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy körültekintően járjanak el az NSAID-ok – beleértve a celecoxibot - felírásakor, amennyiben ACE gátlókkal vagy angiotenzin II receptor antagonistákkal kombinálva rendelik.

A terméktájékoztató SCAR-ra vonatkozó változtatásai az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- figyelmeztetés hozzáadása arra vonatkozóan, hogy a jelentések szerint a bőrreakciók kialakulása az esetek többségében a kezelés első hónapjában fordul elő,
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegek vonatkozásán, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult,
- kiemelt figyelmeztetés, amely rámutat arra, hogy a celecoxib alkalmazása során már fordultak elő fatális, súlyos bőrreakciók,
- részletesebb leírás hozzáadása a kezelés felfüggesztéséhez vezető bőrreakciók első jeleire vonatkozóan.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel a CHMP

- véleménye szerint, a familiáris adenomatosus polyposis (FAP) kezelésében az Onsenal haszon/kockázat profilja továbbra is kedvező, és a forgalomba hozatali engedélyek továbbra is érvényben tarthatók a módosított alkalmazási előírásnak és betegtájékoztatónak megfelelően (a CHMP állásfoglalásának I. ill. IIIB. melléklete),
- arra a következtetésre jutott, hogy a cardiovascularis biztonságosságot és a súlyos bőrreakciókat folyamatosan és gondosan ellenőrizni és értékelni kell,
- további vizsgálatokat javasolt a celecoxib biztonságosságának tanulmányozása céljából.