

MOKSLINĖS IŠVADOS, PADARYTOS SIEKIANT PATAISYTI REGISTRAVIMO LIUDIJIMĄ

2004 m. rugsėjo mėnesį rofekoksibo (selektyvaus Cox-2 inhibitoriaus) registravimo liudijimo turėtojas (RLT) informavo Europos vaistų agentūrą (EMA), jog naujo klinikinio tyrimo (APPROVe) duomenys apie rofekoksibą atskleidė trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką. Dėl šių duomenų 2004 m. rugsėjo 30 d. RLT visame pasaulyje iš rinkos išėmė Vioxx (rofekoksibą) ir iškėlė kitų Cox-2 inhibitorių saugumo klausimą širdies ir kraujagyslių atžvilgiu.

Po diskusijų Žmonėms skirtų vaistų komiteto (CHMP) plenariniame posėdyje 2004 m. spalio mėn., Europos Komisija pateikė rekomendavo šiam visuomenės sveikatos klausimui spręsti visais širdies ir kraujagyslių sutrikimų aspektais, įskaitant trombozinius bei širdies ir inkstų sutrikimus. Bendrijos kreipimosi procedūra, remiantis direktyvos 2001/83/EB su pakeitimais dėl decentralizuotu būdu registruotų vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo, etorikoksibo ir lumirakoksibo, 31 straipsniu, ir peržiūrėjimo procedūra, remiantis Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2309/93 su pakeitimais dėl centralizuotu būdu registruotų vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo (Onsenal), parekoksibo (Dynastat/Rayzon) ir valdekoksibo (Bextra/Valdyn), 18 straipsniu. Šios procedūros buvo pradėtos 2004 m. lapkričio mėn.

2005 m. vasario mėnesį vykusiame CHMP posėdyje buvo svarstomas širdies ir kraujagyslių saugumo klausimas. CHMP sutiko, jog, siekiant pateikti į Preparato charakteristikų santraukoje (PCS) naujas kotraindikacijas ir sugriežtinti įspėjimus ir informaciją apie šalutinį poveikį, būtinas skubus apribojimas širdies ir kraujagyslių saugumo sumetimais (USR). Šis skubus apribojimas dėl saugumo sumetimais buvo inicijuotas 2005 m. vasario 16 d. ir įformintas 2005 m. vasario 17 d.

2005 m. balandžio 7 d. Maisto ir vaistų administracija (FDA) kartu su EMA paprašė Pfizer kompanijos savo iniciatyva išimti iš rinkos Bextra (valdekoksibą). Pfizer sutiko nutraukti Bextra pardavimą ir rinkodarą visame pasaulyje, kol svarstomas neigiamas pavojaus ir naudos santykis, kurį lemia duomenys apie sunkias odos reakcijas.

2005 m. balandžio 20 d. vykusio išklausymo metu Pfizer pristatė duomenų apie valdekoksibo sukeltas sunkias odos reakcijas.

Europos Komisijai pateikus prašymą, esamos klasės taikymo sritis buvo peržiūrėta plačiau, siekiant kartu su širdies ir kraujagyslių saugumo aspektais įtraukti sunkias odos reakcijas.

Nuo 2004 m. lapkričio iki 2005 m. birželio, t.y., 2005 m. sausio 18 d., vasario 15 d., ir gegužės 25 d. RLT pateikė CHMP žodinius paaiškinimus dėl Onsenal saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei odai aspektų.

2005 m. birželio 23 d. CHMP nusprendė, jog:

- įvertinys:
 - APPROVe klinikinių tyrimų naujus duomenis apie rofekoksibą, kurie atskleidžia trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką,
 - APC tyrimo metu pateiktus duomenis apie celekoksibą, kurie leidžia manyti, jog padidėjusi sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika yra susijusi su doze,
 - CABG (vainikinės arterijos jungties operacijos) ir CABG II tyrimų metu pateiktus valdekoksibo ir parekoksibo duomenis, kurie parodė didesnę širdies ir kraujagyslių tromboemolinių sutrikimų dažnį gydymo parekoksibu ir valdekoksibu grupėje, lyginant jį su pacientų, kurie gavo placebo, grupe,
 - EDGE tyrimo metu gautus ir analizuojant kitų klinikinių tyrimų sukauptus etorikoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog jis sukelia didesnę trombozių riziką negu naproksenas,
 - Target tyrimo metu gautus lumirakoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog nežymiai padidėja trombozinių sutrikimų (ypač miokardo infarkto) atvejų, lyginant su naproksenu,

visi turimi duomenys rodo, jog Cox-2 inhibitoriai, kaip klasė, kelia nepageidaujamų reiškinių širdies ir kraujagyslių sistemai pavojų ir Komitetas sutinka, kad yra ryšys tarp vartojimo trukmės ir dozės bei galimybės patirti koki nors širdies ir kraujagyslių sutrikimą.

- Įvertinus duomenis apie sunkias odos reakcijas, celecoxibas siejamas su labai retai pasitaikančiomis sunkiomis odos reakcijomis. Tai įrodyta klinikinių tyrimų metu ir vykdant poregistracinę priežiūrą, kurios analizė parodė, kad yra keli rizikos veiksniai, dėl kurių celecoxibas sukelia tokias sunkias odos reakcijas.

CHMP jau patvirtino Preparato informacijos pakeitimus, kurie buvo pateikti II tipo variacijoje, priimtoje 2005 m. gegužės mėn. po vasario mėn. atlikto skubaus apribojimo saugumo sumetimais ir pareikalavo pateikti kitus pakeitimus.

Su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali būti apibendrinti taip:

- informacija papildoma kontraindikacijomis: *Nustatyta išeminė širdies liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga ir periferinė kraujagyslių liga,*
- pridedama trumpa informacija apie širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos rezultatus atliekant PreSAP tyrimus (celekokoksibo veiksmingumo ir saugumo tyrimus (SC-58635) apsaugant nuo sporadinių adenomatozinių kolorektinių polipų) ir APC tyrimus (celekokoksibu užtikrinant sporadinių kolorektinių adenomų prevenciją), siekiant sugriežtinti informacijos, susijusios su širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos grupėmis, formulavimą,
- pridedamas įspėjimas pacientams, priklausantiems širdies ligų rizikos veiksnių grupei – turintiems aukštą kraujo spaudimą, sergantiems hiperlipidemija (padidėjęs cholesterolio kiekis), diabetu ir rūkantiems,
- pridedamas įspėjimas gydytojams nutraukti šio vaisto skyrimą, jei pacientams gydymo metu pablogėja bet kurios iš aprašytų organų sistemų būklė,
- pridedamas įspėjimas vaistus išrašantiems asmenims atsargiai išrašinėti nesteroidinius priešuždegiminius vaistus, įskaitant celekokoksibą, kartu su ACE inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių antagonistais.

Su sunkiomis nepageidaujamomis odos reakcijomis (SCAR) susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali būti apibendrinti taip:

- pridedamas įspėjimas, kad daugeliu atvejų odos reakcijos prasideda per pirmą gydymo mėnesį,
- pridedamas įspėjimas pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškusi alergija bet kokiems vaistams,
- sustiprinamas įspėjimas, pabrėžiant, kad naudojant celekokoksibą yra kilusių mirtinai pavojingų odos reakcijų,
- pridedamas išsamus pirmų požymių apie odos reakcijas aprašymas, dėl kurių gydymas turi būti nutrauktas.

REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PATAISŲ PAGRINDIMAS

Kadangi CHMP

- laikosi nuomonės, kad Onsenal naudos/ rizikos santykis gydant šeiminę adenomatozinę polipozę (FAP) išlieka teigiamas, o registravimo liudijimai ir toliau turėtų likti galioti atsižvelgiant į patikslintas Preparato charakteristikų ir informacinio lapelio santraukas (pridedamos atitinkamai CHMP nuomonės I ir IIIB priede),
- nusprendė, kad preparato saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai bei sunkios odos reakcijos turėtų būti nuolat kruopščiai stebimos ir vertinamos,
- rekomendavo stebėjimo priemones, kuriomis toliau bus tiriamas celekokoksibo saugumas.