

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES VOOR WIJZIGING VAN DE PRODUCTINFORMATIE

In september 2004 deelde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van rofecoxib (een Cox-2-selectieve remmer) het EMEA mee dat nieuwe gegevens uit een klinische studie (APPROVe) met rofecoxib hebben aangetoond dat er een risico bestaat op trombotische cardiovasculaire voorvallen. Als gevolg hiervan werd Vioxx (rofecoxib) op 30 september 2004 wereldwijd uit de handel genomen door de vergunninghouder. Deze gegevens riepen tevens vragen op over de cardiovasculaire veiligheid van andere Cox-2-remmers.

Aansluitend op besprekingen in de plenaire CHMP-vergadering van oktober 2004, adviseerde de Europese Commissie deze volksgezondheidsaangelegenheid over alle aspecten van cardiovasculaire veiligheid waaronder trombotische en cardio-renale voorvallen, te onderwerpen aan communautaire wijzigingen overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor niet centraal toegelaten geneesmiddelen die celecoxib, etoricoxib en lumiracoxib bevatten én te onderwerpen aan een herbeoordelingsprocedure overeenkomstig artikel 18 van Verordening (EEG) nr. 2309/03 van de Raad, zoals gewijzigd, voor centraal toegelaten geneesmiddelen die celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) en valdecoxib (Bextra/Valdyn) bevatten. Deze procedures zijn in november 2004 gestart.

Tijdens de CHMP-bijeenkomst van februari 2005 vonden besprekingen plaats over cardiovasculaire veiligheid. Het CHMP besloot dat een urgente veiligheidsbeperking voor cardiovasculaire veiligheid moest worden doorgevoerd om nieuwe contra-indicaties in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter op te nemen en de waarschuwingen en informatie over bijwerkingen hierin aan te scherpen. Deze urgente veiligheidsbeperking werd op 16 februari 2005 geïnitieerd en op 17 februari 2005 afgerond.

Op 7 april 2005 vroegen de FDA (Food and Drug Administration) en het EMEA de firma Pfizer om Bextra (valdecoxib) vrijwillig uit de handel te nemen. Pfizer besloot vervolgens de verkoop en marketing van Bextra wereldwijd op te schorten in afwachting van verdere besprekingen van de ongunstige baten/risicoverhouding die voortvloeit uit de gegevens over ernstige huidreacties.

Op 20 april 2005 presenteerde Pfizer in een hoorzitting gegevens over ernstige huidreacties voor valdecoxib.

Aansluitend op een verzoek van de Europese Commissie werd de omvang van de lopende herbeoordeling van deze klasse geneesmiddelen uitgebreid met de beoordeling van ernstige huidreacties, naast de cardiovasculaire veiligheidsaspecten.

Tussen november 2004 en juni 2005 gaf de vergunninghouder op 18 januari, 15 februari en 25 mei 2005 een mondelinge toelichting aan het CHMP over de cardiovasculaire en dermatologische veiligheidsaspecten van Onsenal.

Op 23 juni 2005 concludeerde het CHMP dat:

- aansluitend op de beoordeling van:
  - de nieuwe gegevens inzake rofecoxib, afkomstig uit de klinische APPROVe-studie waaruit een risico op trombotische cardiovasculaire voorvallen naar voren kwam,
  - de gegevens inzake celecoxib, afkomstig uit de APC-studie, die een dosisafhankelijk verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen suggereerden,
  - de gegevens inzake valdecoxib en parecoxib, afkomstig uit de CABG- (Coronary Artery Bypass Graft - coronaire bypassoperatie) en de CABG II-studies, waaruit bleek dat het percentage ernstige cardiovasculaire trombo-embolische voorvallen hoger lag in de groep die behandeld werd met parecoxib/valdecoxib dan in de groep patiënten die een placebo kregen,
  - de gegevens inzake etoricoxib in de EDGE-studie en de samengevoegde analyses van andere klinische studies, die duiden op een verband met een hoger trombotisch risico dan naproxen,

- de gegevens inzake lumiracoxib in de Target-studie, die duiden op een lichte toename van trombotische voorvallen (met name myocardinfarct) ten opzichte van naproxen, alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen voor de klasse van de Cox-2-remmers en dat er een verband is tussen de duur en de dosis van de inname en de kans op een cardiovasculaire reactie.

▪ In aansluiting op de beoordeling van de gegevens over ernstige huidreacties wordt celecoxib geassocieerd met het zeer sporadisch optreden van ernstige huidreacties, zoals is aangetoond in klinische studies en tijdens post-marketing surveillance, waarvan de analyse verscheidene risicofactoren voor het optreden van ernstige huidreacties met celecoxib opleverde.

Het CHMP bevestigde wijzigingen in de productinformatie die reeds via de jaarlijkse herbeoordeling in april 2005 werden ingevoerd als gevolg van de urgente veiligheidsbeperking van februari en verzocht om aanvullende wijzigingen.

De wijzigingen van de productinformatie over de cardiovasculaire aspecten kunnen als volgt worden samengevat:

- Toevoeging van de contra-indicaties: *aangetoonde ischemische hartziekte en/of cerebrovasculaire ziekte en perifere arterieel vaatlijden.*
- Toevoeging van beknopte informatie over de cardiovasculaire bevindingen in Presap (veiligheid en werkzaamheid van celecoxib (SC-58635) bij de preventie van colorectale sporadische adenomateuze poliepen) en APC (preventie van sporadische colorectale adenomas met celecoxib); voor een stringenter formulering betreffende cardiovasculaire risicogroepen.
- Toevoeging van een waarschuwing voor patiënten met risicofactoren voor hartziekte, zoals hypertensie, hyperlipidemie (hoge cholesterolspiegels), diabetes en roken.
- Toevoeging van een waarschuwing dat artsen moeten overwegen de behandeling te stoppen als bij patiënten de functie van één van de beschreven orgaansystemen tijdens behandeling achteruitgaat.
- Toevoeging van een waarschuwing dat artsen voorzichtig te werk moeten gaan bij het voorschrijven van NSAIDs, met inbegrip van celecoxib, in combinatie met ACE-remmers of angiotensine II- receptorantagonisten.

De wijzigingen van de productinformatie met betrekking tot de ernstige dermatologische bijwerkingen kunnen als volgt worden samengevat:

- Toevoeging van een waarschuwing dat de eerste symptomen van huidreacties zich in het merendeel van de gevallen binnen de eerste maand van de behandeling voordoen.
- Toevoeging van een waarschuwing voor patiënten met een voorgeschiedenis van een geneesmiddelenallergie.
- Verscherping van de waarschuwing om te benadrukken dat fatale ernstige huidreacties zijn opgetreden met celecoxib.
- Toevoeging van een meer gedetailleerde beschrijving van de eerste tekenen van huidreacties die aanleiding geven tot stopzetting van de behandeling.

## **REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE PRODUCTINFORMATIE**

Het CHMP,

- is van mening dat de baten/risicoverhouding van Onsenal bij familiale adenomateuze polypose (FAP) gunstig blijft en de vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd overeenkomstig de herziene samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiter (zie respectievelijk Bijlage I en IIIB van het CHMP-advies),
- concludeert dat de cardiovasculaire veiligheid en ernstige huidreacties voortdurend en zorgvuldig moeten worden bewaakt en beoordeeld,
- beveelt follow-upmaatregelen aan om de veiligheid van Onsenal verder te onderzoeken.