

## SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

I september 2004 informerade innehavaren av godkännande för försäljning av rofecoxib (en selektiv COX-2-hämmare) EMEA om att det framkommit uppgifter om risk för trombotiska kardiovaskulära händelser från nya kliniska prövningsdata (APPROVe) avseende rofecoxib. Dessa uppgifter ledde till att innehavaren av godkännandet för försäljning drog in Vioxx (rofecoxib) från marknaden i hela världen den 30 september 2004 och att man ifrågasatte den kardiovaskulära säkerheten hos andra COX-2-hämmare.

Med anledning av diskussioner vid CHMP:s plenarmöte i oktober 2004 rekommenderade Europeiska kommissionen att denna folkhälsofråga om samtliga aspekter av kardiovaskulär säkerhet inklusive trombotiska- och kardiorenila händelser faller under de hänskjutna gemenskapsärendena i artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, om ej centralt godkända läkemedel som innehåller celecoxib, etoricoxib och lumiracoxib och som granskas enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93, i dess senaste lydelse, om centralt godkända produkter som innehåller celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) och valdecoxib (Bextra/Valdyn). Förfarandena inleddes i november 2004.

Frågan om kardiovaskulär säkerhet diskuterades vid CHMP:s möte i februari 2005. CHMP beslöt att det behövdes en brådskande begränsningsåtgärd avseende kardiovaskulär säkerhet för att införa nya kontraindikationer samt skärpa varningstexten och informationen om biverkningar i produktresumén. Den brådskande begränsningsåtgärden inleddes den 16 februari 2005 och avslutades den 17 februari 2005.

Den 7 april 2005 uppmanade FDA (Food and Drug Administration) och EMEA Pfizer att frivilligt ta bort Bextra (valdecoxib) från marknaden. Pfizer gick med på att tillsvidare upphöra med försäljning och marknadsföring av Bextra i hela världen i avvaktan på vidare diskussioner om det ofördelaktiga nytta/riskförhållandet till följd av uppgifter om allvarliga hudreaktioner.

Under en utfrågning den 20 april 2005 presenterade Pfizer data om allvarliga hudreaktioner av valdecoxib.

*På begäran av Europeiska kommissionen utökades omfattningen av den pågående granskningen av läkemedelsgruppen till att omfatta bedömning av allvarliga hudreaktioner i tillägg till de kardiovaskulära säkerhetsaspekterna.*

Mellan november 2004 och juni 2005 (den 18 januari, den 15 februari och den 25 maj 2005) lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning muntliga förklaringar till CHMP om kardiovaskulär säkerhet och säkerhetsmässiga aspekter med avseende på huden för Onsenal.

Den 23 juni 2005 konkluderade CHMP att:

- Med anledning av bedömningen av:
  - den nya information om rofecoxib som presenterats i den kliniska studien APPROVe, som visade på risk för trombotiska kardiovaskulära händelser,
  - uppgifterna om celecoxib i APC-studien, som tydde på en dosrelaterad riskökning för allvarliga kardiovaskulära händelser,
  - uppgifterna om valdecoxib och parecoxib i studierna CABG (Coronary Artery Bypass Graft) och CABG II, som visade på fler allvarliga kardiovaskulära trombotiska händelser i parecoxib/valdecoxib behandlingsgruppen jämfört med den patientgrupp som fick placebo,
  - uppgifterna om etoricoxib i EDGE-studien och poolade analyser av andra kliniska studier som tydde på ett samband med högre trombosrisk jämfört med naproxen,
  - uppgifterna från lumiracoxib-studien Target, som tydde på en liten ökning av trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt) jämfört med naproxen,

alla tillgängliga uppgifter visar på en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar för läkemedelsgruppen COX-2-hämmare och kommittén kom fram till att det finns ett samband mellan behandlingstid och dos för läkemedlet och sannolikheten att drabbas av en kardiovaskulär reaktion.

- Med anledning av bedömningen av uppgifterna om allvarliga hudreaktioner är celecoxib förenat med mycketsällsynta fall av allvarliga hudreaktioner, vilket framgår av kliniska studier och övervakningsprogrammet efter marknadsföring av produkten–, analysen påvisade flera riskfaktorer för förekomst av dessa allvarliga hudreaktioner hos patienter som behandlas med celecoxib.

CHMP bekräftade de ändringar av produktinformationen, vilka redan införts i samband med den årliga omprövningen som godkändes i april 2005 efter den brådskande begränsningsåtgärden i februari och krävde ytterligare ändringar.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med kardiovaskulära händelser:

- Tillägg av kontraindikationerna *Etablerad ischemisk hjärtsjukdom och/eller cerebravaskulär sjukdom och perifer kärlsjukdom..*
- Ett tillägg i form av en kort information om kardiovaskulära resultaten från PreSAP-studien (Efficacy and safety of celecoxib (SC-58635) in the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps – Effekt och säkerhet för celecoxib (SC-58635) vid förebyggande av adenomatösa kolorektala polyper) och APC-studien (Prevention of sporadic colorectal adenomas with celecoxib – Förebyggande av colorectal adenom) för att införa en stringentare ordalydelse vad gäller de kardiovaskulära riskgrupperna.
- Tillägg av en varning för patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdomar, såsom hypertoni, hyperlipidemi (höga kolesterolnivåer), diabetes och rökning.
- Tillägg av en varning till forskrivande läkare att överväga att avbryta behandlingen om patientens tillstånd försämras under behandlingen vad gäller någon av de angivna händelserna.
- Ett tillägg i form av en varning till forskrivande läkare att vara försiktiga när de skriver ut NSAID, inklusive celecoxib, tillsammans med ACE-hämmare eller angiotensin-II-receptorantagonister.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med SCAR:

- Tillägg av en varning om att de flesta hudreaktionerna debuterar under den första månaden av behandlingen.
- Tillägg av en varning för patienter med någon form av läkemedelsallergi i anamnesen..
- Förstärkning av en varning för att framhäva att det förekommit allvarliga hudreaktioner med dödlig utgång vid behandling med celecoxib.
- Ett tillägg i form av en mer ingående beskrivning av de första tecknen på hudreaktioner som gör att behandlingen skall avbrytas.

## SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

CHMP

- anser att nytta/riskförhållandet för Onsenal vid familjär adenomatös polypos (FAP) fortfarande är positivt och godkännandet för försäljning skall bibehållas i enlighet med de reviderade produktresuméerna och den reviderade bipacksedeln (se bilaga I resp. IIIB till CHMP:s yttrande),
- har beslutat att den kardiovaskulära säkerheten och de allvarliga hudreaktionerna skall övervakas och bedömas kontinuerligt och noggrant,
- har rekommenderat uppföljande åtgärder för att utreda säkerheten av celecoxib ytterligare.