

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED TOOTEINFO MUUTMISEKS

2004. aasta septembris teatas rofekoksiibi (selektiivne Cox-2 inhibiitor) müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile (EMA-le), et uue kliinilise uuringu (APPROVe) andmetest rofekoksiibi kohta on ilmnunud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude risk. Nende andmete tulemusena kõrvaldas müügiloa hoidja Vioxx'i (rofekoksiib) 30. septembril 2004 müügilt kogu maailmas ning tõstas küsimus teiste Cox-2 inhibiitorite kardiovaskulaarse ohutuse kohta.

Pärast arutelusid inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee 2004. aasta oktoobri plenaaristungil soovitas Euroopa Komisjon rakendada sellele rahvatervise probleemile kardiovaskulaarse ohutuse kõigi aspektide osas, sealhulgas trombootilised nähud ning südame- ja neeruhaiged, ühenduse esildiste sätet vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 koos muudatustega, mis puudutavad mittesentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi, etorikoksiibi ja lumirakoksiibi, ning läbivaatamiskorda vastavalt nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artiklile 18 koos muudatustega, mis puudutavad tsentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi (Onsenal), parekoksiibi (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksiibi (Bextra/Valdyn), mis algatati 2004. aasta novembris.

Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee 2005. aasta veebruari koosolekul toimus arutelu kardiovaskulaarse ohutuse teemal. Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee leidis, et kardiovaskulaarset ohutust silmas pidades on vajalik kehtestada kiireloomuline ohutuspiirang, lisades uued vastunäidustused ravimi omaduste kokkuvõttesse ja tõsta tugevamalt esile selles sisalduvaid hoiatusi ja teavet kõrvaltoimete osas. See kiireloomuline ohutuspiirang algatati 16. veebruaril 2005 ja vormistati lõplikult 17. veebruaril 2005.

7. aprillil 2005 palusid USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) ja EMA Pfizeril Bextra (valdekoksiib) turult vabatahtlikult kõrvaldada ning Pfizer nõustus peatama Bextra müügi ja turustamise kogu maailmas kuni seoses andmetega raskete nahareaktsioonide esinemisest algatunud ravimi kasulikkuse ja riski ebasoodsat suhet puudutavate arutelude lõppemiseni.

20. aprilli 2005 ärakuulamisel esitas Pfizer andmed raskete nahareaktsioonide kohta seoses valdekoksiibiga.

Pärast Euroopa Komisjoni taotlust laiendati ravimiklassi käimasoleva läbivaatuse ulatust lisaks kardiovaskulaarse ohutuse aspektidele ka raskete nahareaktsioonide hindamisele.

Ajavahemikul 2004. aasta novembrist 2005. aasta juunini andis müügiloa hoidja inimintervishoius kasutatavate ravimite komiteele suuliselt selgitusi Onsenali kardiovaskulaarse ja nahaohutuse aspektide kohta 18. jaanuaril, 15. veebruaril ja 25. mail 2005.

23. juunil 2005 jõudis inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee alljärgnevale järeldusele.

- Olles hinnanud:
 - kliinilise uuringu APPROVe tulemusena rofekoksiibi kohta esitatud uusi andmeid, mis näitavad trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude riski;
 - uuringu APC (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil) tulemusena tselekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitasid annusega seotud raskete kardiovaskulaarsete juhtude riski suurenemist;
 - uuringute CABG (koronaararteri šuntimine) ja CABG II tulemusena valdekoksiibi ja parekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitavad raskete kardiovaskulaarsete tromboemboolia nähtude suuremat sagedust parekoksiibi/valdekoksiibiga ravitud patsientide rühmas võrreldes nendega, kellele manustati platseebot;
 - uuringu EDGE tulemusena etorikoksiibi kohta esitatud andmeid ja muude kliiniliste uuringute ühendatud analüüsitulemusi, mis viitavad suuremale tromboosi riskile kui naprokseeni puhul;

- uuringu Target tulemusena lumirakoksiibi kohta esitatud andmeid, mis viitavad tromboosinähtude (eriti südamelihase infarkti) sageduse kergele tõusule võrreldes naprokseeniga,

on ilmne, et kõik kättesaadavad andmed näitavad kogu Cox-2 inhibiitorite klassi puhul kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski suurenemist, ning komitee leidis, et ravimi kasutamise kestuse ja annuse ning kardiovaskulaarse reaktsiooni tekkimise tõenäosuse vahel on olemas seos.

▪ Pärast raskeid nahareaktsioone käsitlevate andmete hindamist seostatakse tselekoksiibi väga harva esinevate raskete nahareaktsioonidega, mida tõestavad kliinilised uuringud ja müügiloo väljastamise järgne järelevalve, kusjuures selle analüüsi tulemusena tuvastati mitmed riskitegurid, mis tselekoksiibi puhul niisuguseid raskeid nahareaktsioone põhjustavad.

Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee kinnitas muutused, mis olid tooteinfosse sisse viidud juba aprillis 2005 veebruarikuise ohutuspiirangu alusel vastu võetud II tüüpi muudatuse kaudu, ning taotles edasiste muutuste tegemist.

Kardiovaskulaarseid juhte puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada vastunäidustused *diagnoositud südame isheemiatõbi ja/või südame-veresoonkonna haigus ning perifeersete arterite haigus*;
- lisada lühiteave PreSAP (tselekoksiibi (SC-58635) efektiivsus ja ohutus kolorektaalsete sporaadiliste adenomatooside polüüpide ennetamisel) ja APC (sporaadiliste kolorektaalsete adenomatooside ennetamine tselekoksiibi abil) uuringust saadud kardiovaskulaarandmete osas, esitades täpsema sõnastuse kardiovaskulaarsete riskirühmade kohta;
- lisada hoiatus südamehaiguse riskiteguritega, näiteks hüpertensiooni, hüperlipideemiat (kõrge kolesteroolitase), diabeeti põdevatele ja või suitsetavatele patsientidele;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele, et nad kaaluksid ravi katkestamist, kui mõne mainitud elundisüsteemi talitus patsiendil ravi käigus halveneb;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele kutsumaks neid üles suhtuma ettevaatusega mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite väljakirjutamisse kombinatsioonis ACE inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorite antagonistidega sisaldavate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite väljakirjutamisse ettevaatusega.

Nahareaktsioone puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada hoiatus, et nahareaktsioonid algavad enamikul juhtudel esimesel ravikuul;
- lisada hoiatus patsientidele, kellel on varem esinenud ravimite suhtes allergiat;
- tõsta tugevamalt esile hoiatus, milles rõhutatakse, et tselekoksiibiga on nüüdseks esinenud fataalseid raskeid nahareaktsioone;
- lisada ravi katkestamiseks alust andvate nahareaktsioonide esimeste tundemärkide üksikasjalikum kirjeldus.

TOOTEINFO MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee

- on arvamisel, et Onsenalikasulikkuse ja riski suhe on familiaalse adenomatooside polüpoosi puhul jätkuvalt soodne ning arvestades muutusi ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse lisadena I ja IIIB) tuleks müügiload säilitada,
- otsustas, et kardiovaskulaarset ohutust ja raskeid nahareaktsioone tuleks pidevalt hoolikalt jälgida ja hinnata,
- soovitas rakendada tselekoksiibi ohutuse edasiseks täiendavaks uurimiseks järelemeetmeid.