

MYNTILUVAN MUUTTAMISEEN JOHTANEET TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Syyskuussa 2004 rofekoksibin (selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n estäjä) myyntiluvan haltija ilmoitti EMEAlle, että kliinisissä tutkimuksissa (APPROVe) oli todettu tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riski rofekoksibin käyttäjillä. Näiden tietojen perusteella myyntiluvan haltija veti Vioxxin (rofekoksibi) pois markkinoilta kaikkialla maailmassa 30. syyskuuta 2004 ja heräsi epäilyjä muiden syklo-oksigenaasi 2:n estäjien sydän- ja verisuoniturvallisuudesta.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) lokakuussa 2004 pidetyssä täysistunnossa käytyjen keskustelujen perusteella Euroopan komissio suositteli, että tästä sydän- ja verisuoniturvallisuuksien kaikkia näkökohtia, mukaan luettuina tromboottiset sekä sydän- ja munuaistapahtumat, koskevasta kansanterveyskysymyksestä tehdään direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukainen lausuntopyyntö, joka koskee hajautetusti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia, etorikoksibia ja lumirakoksibia, ja että asiassa suoritetaan neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93, sellaisena kuin se on muutettuna, 18 artiklan mukainen tarkastusmenettely, joka koskee keskitetysti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia (Onsenal), parekoksibia (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksibia (Bextra/Valdyn). Nämä toimenpiteet aloitettiin marraskuussa 2004.

CHMP:n kokouksessa helmikuussa 2005 keskusteltiin sydän- ja verisuoniturvallisuuksista. CHMP sopi siitä, että tarvitaan sydän- ja verisuoniturvallisuuksia koskeva kiireellinen turvallisuusrajoitus, jotta voitaisiin esittää uusia vasta-aiheita ja tehostaa haittavaikutuksia koskevia varoituksia valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteissa. Tämän kiireellisen turvallisuusrajoituksen laatiminen aloitettiin 16. helmikuuta 2005 ja se saatiin valmiiksi 17. helmikuuta 2005.

FDA (Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto) ja EMEA pysyivät 7. huhtikuuta huhtikuussa 2005, että Pfizer vetäisi vapaaehtoisesti Bextran (valdekoksibi) pois markkinoilta, ja Pfizer sopi siitä, että se keskeyttää Bextran myynnin ja markkinoimisen maailmanlaajuisesti, kunnes vakavia ihoreaktioita koskeviin tietoihin perustuvaa kielteistä riski-hyötysuhdetta on käsitelty lisää.

Pfizer esitteli kuulemistilaisuudessa 20. huhtikuuta 2005 tietoja valdekoksibin vakavista ihoreaktioista.

Täydennyksenä Euroopan komission pyyntöön selvitettävänä olevaa ryhmää laajennettiin niin, että se sisältää sydän- ja verisuoniturvallisuuksia koskevien näkökohtien lisäksi myös vakavien ihoreaktioiden arvioinnin.

Marraskuun 2004 ja kesäkuun 2005 välisenä aikana myyntiluvan haltija antoi CHMP:lle suullisia selvityksiä Onsenalin sydän- ja verisuoniturvallisuuksia ja ihoturvallisuuksia koskevista näkökohdista 18. tammikuuta, 15. helmikuuta ja 25. toukokuuta 2005.

23. kesäkuuta 2005 CHMP tuli johtopäätökseen, että koska arvioinnin perusteella

- rofekoksibia koskevat kliinisen APPROVe-tutkimuksen antamat uudet tiedot osoittivat, että rofekoksibi aiheuttaa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riskin
- APC-tutkimusten selekoksibia koskevien tietojen mukaan annostus on yhteydessä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien kasvaneeseen riskiin
- CABG-tutkimuksessa (Coronary Artery Bypass Graft, sepelvaltimon ohitusleikkaus) ja CABG II -tutkimuksessa todettiin enemmän vakavia tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia parekoksibilla/valdekoksibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.
- EDGE-tutkimuksen etorikoksibia koskevat tiedot ja muiden kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit viittaavat siihen, että etorikoksibiin liittyy suurempi tromboottinen riski kuin naprokseeniin
- Target-tutkimuksen lumirakoksibia koskevat tiedot, jotka viittaavat tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydäninfarktien) määrän pienen lisääntymiseen naprokseeniin verrattuna,

kaikki käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että kaikkien syklo-oksigenaasi 2:n estäjien haittavaikutuksena on sydän- ja verisuonireaktioiden lisääntynyt riski, ja oli yhtä mieltä siitä, että

hoidon keston ja annoksen sekä sydän- ja verisuonireaktion saamisen todennäköisyyden välillä on riippuvuus.

Vakavista ihoreaktioista saatuja tietoja arvioitaessa todettiin, että selekoksibi aiheuttaa erittäin harvoin vaikeita ihoreaktioita, mikä on voitu osoittaa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa; tässä analyysissä potilailla tuli esiin useita riskitekijöitä, jotka vaikuttavat näiden selekoksibiin liittyvien vakavien ihoreaktioiden ilmaantumiseen.

CHMP vahvisti valmistetietoihin vuotuisessa uudelleenarvioinnissa jo tehdyt muutokset, jotka hyväksyttiin huhtikuussa 2005 helmikuussa tehdyn kiireellisen turvallisuusrajoituksen perusteella, ja pyysi lisämuutoksia.

Sydän- ja verisuoniturvallisuuteen liittyvät valmistetietojen muutokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- lisätään vasta-aiheet *todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus*
- lisätään lyhyesti tiedot sydän- ja verisuonilöydöksistä PreSAP-tutkimuksessa (selekoksibin tehokkuus ja turvallisuus sporadisten kolorektaalisten adenomatoottisten polyyppien ehkäisyssä, SC-58635) ja APC-tutkimuksessa (sporadisten kolorektaalisten adenoomien ehkäisy selekoksibin avulla), mukaan lukien aiempaa painokkaampi sydän- ja verisuonitautiriskiryhmiä koskeva sanamuoto
- lisätään varoitus potilaille, joilla on sydänsairauden riskitekijöitä, esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia (korkeat kolesteroliarvot), diabetes mellitus ja tupakointi
- lisätään varoitus, että lääkärin on syytä harkita hoidon keskeyttämistä, jos potilaan jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana
- lisätään varoitus lääkäriä varten, että on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien selekoksibi, yhdessä ACEn estäjien tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistien kanssa.

Yhteenvedo vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä valmistetietojen muutoksista:

- lisätään varoitus siitä, että ihoreaktiot alkavat useimmissa tapauksissa ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa
- lisätään varoitus potilaille, joilla on ollut jokin lääkeallergia
- vahvistetaan varoitusta tuomalla esiin se, että selekoksibihoidossa on nyt esiintynyt kuolemaan johtaneita vakavia ihoreaktioita
- lisätään yksityiskohtaisempi kuvaus sellaisten ihoreaktioiden ensimmäisistä merkeistä, jotka johtavat hoidon keskeyttämiseen.

VALMISTETIETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

CHMP

- katsoo, että Onsenalin riski-hyötysuhde perinnöllisessä adenomatoottisessa polypoosissa (FAP) on edelleen suotuisa ja että myyntiluvat on pidettävä voimassa tarkistetun valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen mukaisesti (Liitteet I ja IIIB, sekä CHMP:n lausunto)
- teki sen johtopäätöksen, että sydän- ja verisuoniturvallisuutta ja vakavia ihoreaktioita on seurattava ja arvioitava jatkuvasti ja huolellisesti
- suositteli seurantatoimenpiteitä selekoksibin turvallisuuden tutkimiseksi tarkemmin.