

ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI ZĀĻU INFORMĀCIJAS IZMAIŅĀM

2004. gada septembrī *rofecoxib* (selektīva COX-2 inhibitora) reģistrācijas apliecības īpašnieks informēja EMEA, ka jaunie *rofecoxib* klīniskā pētījuma (*APPROVe*) dati ir atklājuši trombus veidojošu kardiovaskulāro iedarbību. Šo datu ietekmē apliecības īpašnieks 2004. gada 30. septembrī izņēma *Vioxx* (*rofecoxib*) no tirgus visā pasaulē un ierosināja jautājumu par citu COX-2 inhibitoru kardiovaskulāro drošību.

Pēc diskusijām Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) 2004. gada oktobra sanāksmē, Eiropas Komisija ieteica šo sabiedrības veselības problēmu pārskatīt no visiem kardiovaskulārā nekaitīguma aspektiem, ieskaitot trombu veidošanās gadījumus un sirds un nieru parādības, saskaņā ar Kopienas pārskatīšanas noteikumiem, kas izklāstīti Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā ar papildinājumiem attiecībā uz necentralizēti reģistrētām zālēm, kas satur *celecoxib*, *etoricoxib* un *lumiracoxib* un veikt pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Padomes Regulas (EEK) Nr. 2309/93 18. panta noteikumiem ar papildinājumiem centralizēti reģistrētās zāles, kas satur *celecoxib* (*Onsenal*), *parecoxib* (*Dynastat/Rayzon*) un *valdecoxib* (*Bextra/Valdyn*); pārskatīšanas procedūra sākās 2004. g. novembrī.

CHMP 2005. gada februāra sēdes laikā notika diskusijas par kardiovaskulāro drošību. *CHMP* apstiprināja, ka no kardiovaskulārā nekaitīguma viedokļa ir nepieciešams steidzams drošības ierobežojums (*USR*), lai ieviestu jaunas kontrindikācijas un pastiprinātu brīdinājumus un informāciju par zāļu aprakstā un instrukcijā lietotajam minētajām blakusparādībām. Darbs pie *USR* tika uzsākts 2005. gada 16. februārī un pabeigts 2005. gada 17. februārī.

2005. gada 7. aprīlī Zāļu un pārtikas pārvalde (*FDA*) un EMEA pieprasīja *Pfizer* brīvprātīgi atsaukt *Bextra* (*valdecoxib*) no tirgus, un *Pfizer* piekrita apturēt *Bextra* tirdzniecību un marketingu visā pasaulē, kamēr sakarā ar datiem par nopietnām ādas reakcijām notiek tālāka nelabvēlīgās riska/ieguvuma attiecības apspriešana

2005. gada 20. aprīlī, jautājuma izskatīšanas laikā, *Pfizer* iesniedza datus par *valdecoxib* izraisītām, nopietnām ādas reakcijām.

Tālāk pēc Eiropas Komisijas pieprasījuma, pārskatāmās klases robežas tika paplašinātas, iekļaujot papildus kardiovaskulārā nekaitīguma aspektiem arī nopietnas ādas reakcijas.

Laika posmā no 2004. g. novembra līdz 2005. gada jūnijam (2005. gada 18. janvārī, 15. februārī un 25. maijā) reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza *CHMP* mutiskus ziņojumus par *Onsenal* kardiovaskulārā un ādas nekaitīguma aspektiem.

2005. gada 23. jūnijā *CHMP* secināja, ka,

- novērtējot:
 - jaunos datus, kas iegūti par *rofecoxib* *APPROVe* klīniskajā pētījumā, kurā atklājās trombu veidošanās kardiovaskulārās parādības,
 - datus par *celecoxib*, kas iegūti *APC* pētījumā, kas ļāva uzskatīt, ka nopietnas kardiovaskulārās parādības ir atkarīgas no devas,
 - datus par *valdecoxib* un *parecoxib*, kas iegūti CABG (koronāro artēriju šunta) un CABG II pētījumos, kuros novēroja paaugstinātu tromboembolijas gadījumu skaitu *parecoxib/valdecoxib* lietošanas grupā, salīdzinot ar grupu, kurā pacienti saņēma placebo,
 - datus par *etoricoxib*, kas iegūti *EDGE* pētījumā un apvienotajās citu pētījumu analizēs, kas norādīja uz saistību ar trombu veidošanās risku, kas augstāks nekā naproksēnam,
 - datus par *lumiracoxib* mērķpētījumā, kas norādīja uz nelielu trombu veidošanās gadījumu skaita palielināšanos (sevišķi miokarda infarkta gadījumu), salīdzinot ar naproksēnu,

var konstatēt, ka visi pieejamie dati norāda uz paaugstinātu nelabvēlīgu kardiovaskulāro blakusparādību risku COX-2 inhibitoriem kā klasei, un apstiprināja, ka pastāv saistība starp zāļu lietošanas ilgumu un lietojamo devu un kardiovaskulāro reakciju iespējamību.

- Papildu ziņas nopietnu nelabvēlīgu ādas blakusparādību izvērtējumam ir tādas, ka *celecoxib* ir saistīts ar ļoti retām nopietnām ādas reakcijām, par ko liecina klīniskie pētījumi un uzraudzība pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas, kā analīzes atklāja vairākus riska faktorus šiem nopietniem ādas reakciju gadījumiem, ko izraisa *celecoxib*.

CHMP apstiprināja izmaiņas zāļu informācijā, kas jau bija ieviestas ar ikgadējo novērtējumu, ko pieņēma 2005. gada aprīlī pēc februārī pieņemtajiem steidzamajiem drošības ierobežojumiem, kā arī pieprasīja veikt tālākas izmaiņas.

Izmaiņas zāļu aprakstā saistībā ar kardiovaskulāro iedarbību var apkopot šādi:

- pievienotas 2 kontrindikācijas: *Konstatēta išēmiska sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība un Perifēro artēriju slimība*,
- pievienota īsa informācija par kardiovaskulāro iedarbību, kas iegūta *PreSAP* pētījumos (*celecoxib* efektivitāte un nekaitīgums (SC-58635) kolorektālu sporādisku adenomatozu polipu novēršanā) un *APC* pētījumos (kolorektālu sporādisku adenomatozu polipu novēršana ar *celecoxib*); iekļauts obligāts formulējums attiecībā uz kardiovaskulārās iedarbības riska grupām,
- pievienots brīdinājums pacientiem ar riska faktoriem saistībā ar sirds slimībām, piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju (augsts holesterīna līmenis), diabētu un smēķētājiem,
- pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem par nepieciešamību apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu, ja ārstēšanas laikā pasliktinās pacienta stāvoklis attiecībā uz kādu no minētajām orgānu sistēmām,
- pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem būt piesardzīgiem, indicējot nesteroīdas pretiekaisuma zāles (*NSAIDs*), tai skaitā *celecoxib* kopā ar angiotenzīna konvertējošo enzīmu (*ACE*) inhibitoriem vai angiotenzīna II tipa receptora antagonistiem.

Izmaiņas zāļu aprakstā saistībā ar nopietnām nevēlamām ādas blakusparādībām var apkopot šādi:

- ziņojumam pievienots brīdinājums, ka ādas reakciju parādīšanās vairumā gadījumu notiek pirmajā ārstēšanas mēnesī,
- pievienots brīdinājums pacientiem, kuriem agrāk bijusi jebkāda alerģija pret zālēm,
- pievienots pastiprināts brīdinājums, kas uzsver, ka tagad ir reģistrēti fatāli ādas reakciju gadījumi, ko izraisījis *celecoxib*,
- pievienots izsmelošāks apraksts par pirmajām ādas reakciju pazīmēm, kas var būt par pamatu ārstēšanas pārtraukšanai.

PAMATOJUMS ZĀĻU INFORMĀCIJAS IZMAIŅĀM

Ņemot to vērā, ka CHMP

- uzskata, ka ieguvuma/riska attiecība *Onsenal* ģimenes adenomatozā polipozē (*FAP*) saglabājas labvēlīga un reģistrācijas apliecībām ir jāpaliek spēkā atbilstoši pārskatītajiem zāļu aprakstiem un instrukcijām lietotājiem (pievienoti I pielikumā un, attiecīgi, IIIB pielikumā pie CHMP slēdziena),
- nolēma, ka kardiovaskulārā nekaitīguma un nopietno ādas reakciju jautājums ir nepārtraukti un rūpīgi jāmonitorē un jāizvērtē;
- iesaka turpināt *celecoxib* drošības pētījumus.