

WNIOSKI NAUKOWE W CELU WNIESIENIA POPRAWEK DO INFORMACJI O PRODUKCIE

We wrześniu 2004 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu rofekoksybu (wybiórczy inhibitor Cox-2) poinformował EMEA, że dane uzyskane w wyniku nowego badania klinicznego (APPROVe) z zastosowaniem rofekoksybu ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym. Dane te spowodowały wycofanie z obrotu na całym świecie przez podmiot odpowiedzialny preparatu Vioxx (rofekoksyb) w dniu 30 września 2004 r. i wywołały wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania pozostałych inhibitorów Cox-2 w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

W wyniku dyskusji podczas posiedzenia plenarnego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w październiku 2004 r. Komisja Europejska zaleciła, aby niniejsza kwestia z zakresu zdrowia publicznego, ze wszystkimi aspektami bezpieczeństwa stosowania preparatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, w tym również zdarzeń o charakterze zakrzepowym oraz zdarzeń sercowo-nerkowych, została rozpatrzona w ramach wspólnotowej procedury przekazania zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, ze zmianami dotyczącymi produktów zawierających celekoksyl, etorykoksyl oraz lumirakoksyl zarejestrowanych w ramach procedury zdecentralizowanej, a także rewizję zgodnie z art. 18 rozporządzenia Rady (EWG) Nr 2309/93, ze zmianami dotyczącymi produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, zawierających celekoksyl (Onsenal), parekoksyl (Dynastat/Rayzon) oraz waldekoksyl (Bextra/Valdyn). Procedury te rozpoczęto w listopadzie 2004 r.

Podczas posiedzenia CHMP w lutym 2005 r. miały miejsce dyskusje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. CHMP uznał potrzebę wprowadzenia pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, polegającej na zamieszczeniu w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta nowych przeciwwskazań i uwytłumieniu ostrzeżeń i informacji na temat działań niepożądanych. Procedurę wprowadzenia USR rozpoczęto 16 lutego 2005 r. i zakończono 17 lutego 2005 r.

W dniu 7 kwietnia 2005 r. FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMEA zwróciły się do firmy Pfizer o dobrowolne wycofanie z obrotu preparatu Bextra (waldekoksyl), w wyniku czego firma Pfizer zgodziła się wstrzymać na całym świecie sprzedaż oraz marketing preparatu Bextra do czasu dalszych dyskusji dotyczących niekorzystnego bilansu ryzyka i korzyści ze względu na dane dotyczące ciężkich reakcji skórnych.

Firma Pfizer podczas prezentacji w dniu 20 kwietnia 2005 r. przedstawiła dane na temat ciężkich reakcji skórnych, które wystąpiły po zastosowaniu waldekoksylu.

W odpowiedzi na wniosek Komisji Europejskiej rozszerzono zakres toczącej się rewizji tej klasy leków, obejmując nim ocenę ciężkich reakcji skórnych obok aspektów bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W okresie od listopada 2004 do czerwca 2005 r. podmiot odpowiedzialny udzielił CHMP w dniach 18 stycznia, 20 kwietnia i 25 maja 2005 r. ustnych wyjaśnień na temat aspektów bezpieczeństwa preparatu Onsenal dla układu sercowo-naczyniowego oraz skóry.

W dniu 23 czerwca 2005 r. Komitet CHMP sformułował następujące wnioski:

- Na podstawie oceny:
 - nowych danych na temat rofekoksybu uzyskanych w badaniu klinicznym APPROVe, które ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym,
 - danych na temat celekoksylu przedstawionych w badaniu APC, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zależne od dawki,
 - danych na temat waldekoksylu i parekoksylu, przedstawionych w badaniach dotyczących operacji pomostowania tętnic wieńcowych z użyciem przeszczepów naczyniowych CABG

(Coronary Artery Bypass Graft) oraz CABG II, które wykazały większą częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowo-zatorowym w grupie leczonej parekoksybem/waldekoksybem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo,

- danych na temat etorykoksybu otrzymanych w badaniu EDGE oraz zbiorczych analizach z innych badań klinicznych, które sugerowały związek stosowania leku z większym ryzykiem powstawania zakrzepów niż w przypadku naproksenu,
- danych na temat lumirakoksybu otrzymanych w badaniu Target, sugerujących niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) w porównaniu z naproksenem,

stwierdzono, że wszystkie dostępne dane wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związanych z inhibitorami Cox-2 jako klasą leków. Uznano również, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W oparciu o ocenę danych na temat ciężkich reakcji skórnych stwierdzono, że zgodnie z tym, co wykazały badania kliniczne oraz obserwacje prowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu, stosowanie celekoksybu wiąże się z bardzo rzadkim występowaniem ciężkich reakcji skórnych. Analiza danych ujawniła kilka czynników ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem celekoksybu.

CHMP zatwierdził zmiany w drukach informacyjnych wprowadzone w wyniku kolejnej rocznej oceny zatwierdzonej w kwietniu 2005 r. w uzupełnieniu do pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) z lutego. Ponadto wnioskował o wprowadzenie dalszych zmian.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych dla produktu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego można podsumować następująco:

- dołączenie przeciwwskazań: *rozpoznana choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba naczyń mózgowych oraz choroba naczyń obwodowych*,
- dołączenie krótkiej informacji o danych dotyczących układu sercowo-naczyniowego uzyskanych w badaniu PreSAP (Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania celekoksybu (SC-58635) w zapobieganiu sporadycznie występujących polipów gruczolakowatych jelita grubego) oraz APC (Prewencja sporadycznie występujących polipów gruczolakowatych jelita grubego) w celu bardziej stanowczego sformułowania informacji dotyczących grup pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu naczyniowo-sercowego,
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia chorób serca, takich jak nadciśnienie oraz hiperlipidemii (podwyższone stężenie cholesterolu), cukrzycy oraz palenia tytoniu,
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy dotyczącego rozważenia przerwania leczenia, jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjentów pogorszenie czynności opisanych układów/narządów,
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy dotyczącego zachowania ostrożności przy przepisywaniu NLPZ, w tym celekoksybu, w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II,

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych w odniesieniu do ostrych niepożądanych reakcji skórnych (SCAR) można podsumować następująco:

- dołączenie ostrzeżenia informującego, że wystąpienie reakcji skórnych następuje w większości przypadków w ciągu pierwszego miesiąca leczenia,
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których wystąpiła w wywiadzie alergia na jakikolwiek lek,
- dołączenie ostrzeżenia w celu podkreślenia, że w związku z zastosowaniem inhibitorów Cox-2 aktualnie notuje się ciężkie reakcje skórne kończące się śmiercią,
- dołączenie szczegółowego opisu pierwszych objawów reakcji skórnych, po wystąpieniu których należy przerwać leczenie.

PODSTAWY DO WPROWADZENIA POPRAWEK DO INFORMACJI O PRODUKCIE

Mając na uwadze co następuje, CHMP:

- wydał opinię, zgodnie z którą bilans korzyści i ryzyka w przypadku preparatu Onsenal stosowanego u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakową (FAP) pozostaje korzystny i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu na podstawie uzupełnionej charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta
- sformułował wniosek, że należy bezustannie i wnikliwie prowadzić obserwację i dokonywać oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz ciężkich reakcji skórnych.
- zalecił dalsze monitorowanie bezpieczeństwa stosowania celekoksylu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu