

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS PARA A ALTERAÇÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE O MEDICAMENTO

Em Setembro de 2004, o titular da Autorização de Introdução no Mercado responsável pelo rofecoxib (um inibidor selectivo da COX-2) informou a EMEA que novos dados de ensaios clínicos (APPROVe) relativos ao rofecoxib tinham revelado um risco de eventos cardiovasculares trombóticos. Estes dados resultaram, em 30 de Setembro de 2004, na retirada mundial do Vioxx (rofecoxib) do mercado pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado, levantando questões sobre a segurança cardiovascular de outros inibidores da COX-2.

Na sequência de discussões na reunião plenária do CHMP em Outubro de 2004, a Comissão Europeia recomendou que esta questão de saúde pública sobre todos os aspectos da segurança cardiovascular, incluindo eventos trombóticos e cardio-renais, fosse objecto de consultas comunitárias ao abrigo do artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento descentralizado contendo celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib, bem como sujeita a um procedimento de revisão ao abrigo do artigo 18º do Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento centralizado contendo celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn), o que foi iniciado em Novembro de 2004.

Durante a reunião do CHMP de Fevereiro de 2005, foi discutida a segurança cardiovascular. O CHMP acordou que era necessária uma restrição urgente de segurança relativamente à segurança cardiovascular, visando a introdução de novas contra-indicações e o reforço das advertências e da informação sobre efeitos indesejáveis no RCM. Esta restrição urgente de segurança foi iniciada em 16 de Fevereiro de 2005 e finalizada em 17 de Fevereiro de 2005.

Em 7 de Abril de 2005, a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMEA solicitaram que a Pfizer retirasse voluntariamente o Bextra (valdecoxib) do mercado, tendo esta concordado em suspender a venda e a comercialização do Bextra a nível mundial, na pendência do desenvolvimento das discussões sobre o perfil risco/benefício desfavorável tendo em conta dados sobre reacções cutâneas graves.

*Em 20 de Abril de 2005, a Pfizer apresentou, durante uma audição, dados sobre reacções cutâneas graves associadas ao valdecoxib.*

Na sequência de um pedido da Comissão Europeia, o âmbito da revisão desta classe de medicamentos foi alargado a fim de incluir a avaliação de reacções cutâneas graves, além dos aspectos de segurança cardiovascular.

Entre Novembro de 2004 e Junho de 2005, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou explicações orais ao CHMP sobre aspectos da segurança cardiovascular e cutânea relativamente ao Onsenal (em 18 de Janeiro, 15 de Fevereiro e 25 de Maio de 2005).

Em 23 de Junho de 2005, o CHMP concluiu que:

- Na sequência da avaliação de:
  - novos dados fornecidos pelo estudo clínico APPROVe relativamente ao rofecoxib, que revelou um risco de eventos cardiovasculares trombóticos,
  - dados sobre o celecoxib apresentados no estudo APC, que sugerem um risco acrescido, associado à dose, de eventos cardiovasculares graves,
  - dados sobre o valdecoxib e o parecoxib apresentados nos estudos CABG (*Coronary Artery Bypass Graft* - cirurgia coronária com enxerto de *bypass*) e CABG II, que demonstraram uma taxa superior de eventos cardiovasculares tromboembólicos graves no ramo terapêutico com parecoxib/valdecoxib em comparação com o grupo de doentes tratados com placebo,
  - dados sobre o etoricoxib no estudo EDGE e em análises agrupadas de outros ensaios clínicos, que sugerem uma associação com um risco trombótico mais elevado que o naproxen,

- dados sobre o lumiracoxib no estudo Target, que sugerem um ligeiro aumento nos eventos trombóticos (sobretudo enfarte do miocárdio) versus naproxen,

todos os dados revelam um risco acrescido de reacções cardiovasculares adversas para os medicamentos da classe dos inibidores da COX-2, e acordou haver uma associação entre a duração do tratamento e a dose administrada, e a probabilidade de ocorrência destas reacções cardiovasculares.

- Na sequência da avaliação dos dados sobre reacções cutâneas graves, celecoxib está associado à ocorrência muito rara de reacções cutâneas graves, tal como comprovado em estudos clínicos e na vigilância após a introdução no mercado, cuja análise revelou vários factores de risco para a ocorrência das referidas reacções cutâneas graves com celecoxib.

O CHMP confirmou as alterações à informação sobre o medicamento já introduzidas através de uma reavaliação anual, aprovada em Abril de 2005, na sequência da restrição urgente de segurança, e solicitou outras alterações.

As alterações à informação sobre o medicamento relacionadas com a segurança cardiovascular podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento das contra-indicações *doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas*,
- Aditamento de uma breve explicação sobre os resultados cardiovasculares em PreSAP (segurança e a eficácia de celecoxib (SC-58635) na prevenção dos pólipos adenomatosos colorectais) e APC (prevenção de adenomas esporádicos colaterais com celecoxib); inclusão de uma formulação mais acurada relativamente os grupos de risco cardiovascular;
- Aditamento de uma advertência para os doentes com factores de risco para a ocorrência de doença cardíaca, como hipertensão, hiperlipidemia (níveis elevados de colesterol), diabetes e hábitos tabágicos ,
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores a fim de considerarem a interrupção da terapêutica se, durante o tratamento, existir evidência da deterioração de qualquer uma das descritas funções dos sistemas orgânicos do doente.
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores para terem cuidado ao prescrever AIDEs, incluindo celecoxib, em combinação com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da angiotensina II.

As alterações da informação sobre o medicamento relacionadas com os efeitos indesejáveis cutâneos graves (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions) podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma advertência informando que as reacções cutâneas ocorrem, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento,
- Aditamento de uma advertência para pacientes com antecedentes de alergia a algum medicamento,
- Reforço de uma advertência que chame a atenção para a ocorrência de reacções cutâneas graves fatais com celecoxib,
- Aditamento de uma descrição mais pormenorizada dos primeiros sinais de reacções cutâneas que conduzem à suspensão do tratamento.

## **FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE O MEDICAMENTO**

O CHMP, considerando que

- o equilíbrio benefício/risco do Onsenal no tratamento de polipose adenomatosa familiar permanece favorável, e que as autorizações de introdução no mercado devem ser mantidas de acordo com os resumos das características do medicamento e o folheto informativo (apensos, respectivamente, no Anexo I e IIIB do parecer do CHMP),
- concluiu que a segurança cardiovascular e as reacções cutâneas graves devem ser continuamente e cuidadosamente monitorizadas e avaliadas,
- recomendou a adopção de medidas de acompanhamento para aprofundar a investigação da segurança de celecoxib.