

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Septembra 2004 je imetnik dovoljenja za promet z rofekoksibom (selektivnim zaviralcem Cox-2) obvestil Evropsko agencijo za zdravila, da so podatki iz novega kliničnega preizkušanja (APPROVe) rofekoksiba pokazali tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke. Zaradi teh podatkov je imetnik dovoljenja za promet dne 30. septembra 2004 z vseh svetovnih tržišč umaknil zdravilo Vioxx (rofekoksib), pojavila pa so se tudi vprašanja glede kardiovaskularne varnosti drugih zaviralcev Cox-2.

V zvezi z razpravo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) na plenarni seji oktobra 2004 je Evropska komisija priporočila, da se za to javno zdravstveno vprašanje o vseh vidikih kardiovaskularne varnosti, vključno s trombotičnimi dogodki in kardioresenalnimi dogodki, sproži napotitveni postopek Skupnosti v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po decentraliziranem postopku, in vsebujejo celekoksib, etorikoksib in lumirakoksib ter revizijski postopek v skladu z 18. členom Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93 z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku, in vsebujejo celekoksib (Onsenal), parekoksib (Dynastat/Rayzon) in valdekoksib (Bextra/Valdyn). Postopka sta se začela novembra 2004.

CHMP je o kardiovaskularni varnosti razpravljal na svoji seji februarja 2005. CHMP je soglasno ugotovil, da je potreben nujen varnostni ukrep (Urgent Safety Restriction, USR) v zvezi s kardiovaskularno varnostjo, da se dodajo nove kontraindikacije in okrepljeno opozorila in podatki o neželenih učinkih v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC). Nujen varnostni ukrep se je začel 16. februarja 2005 in zaključil 17. februarja 2005.

Dne 7. aprila 2005 sta FDA (Food and Drug Administration) in EMEA zaradi podatkov o hudih kožnih reakcijah zahtevali, da podjetje Pfizer prostovoljno umakne zdravilo Bextra (valdekoksib) iz prometa. Podjetje je soglašalo tudi, da po vsem svetu ustavi prodajo in trženje zdravila Bextra do nadaljnjega razprave o neugodnem razmerju med tveganjem in koristjo v zvezi s podatki o hudih kožnih reakcijah.

Dne 20. aprila 2005 je Pfizer med zaslišanjem predstavil podatke o hudih kožnih reakcijah pri uporabi valdekoksiba.

Na zahtevo Evropske komisije se je obseg revizije skupine zdravil v teku še razširil, tako da poleg vidikov kardiovaskularne varnosti zajema tudi vrednotenje hudih kožnih reakcij.

Med novembrom 2004 in junijem 2005 je imetnik dovoljenja za promet 18. januarja, 15. februarja in 25. maja 2005 pred CHMP ustno obrazložil kardiovaskularne in kožne varnostne vidike za celekoksib.

Dne 23. junija je CHMP zaključil da:

- po vrednotenju:
 - novih podatkov, ki jih je za rofekoksib prispevala klinična raziskava APPROVe in ki kažejo tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke,
 - podatkov za celekoksib iz raziskave APC, ki so nakazali povečanje tveganja hudih kardiovaskularnih dogodkov, ki so odvisni od odmerka,
 - podatkov za valdekoksib in parekoksib iz raziskav CABG (Coronary Artery Bypass Graft) in CABG II, ki kažejo višjo stopnjo hudih kardiovaskularnih tromboembolijskih dogodkov v skupinah bolnikov, ki so se zdravili s parekoksibom/valdekoksibom, v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo,
 - podatkov za etorikoksib iz raziskave EDGE ter analiz združenih podatkov iz drugih kliničnih preizkušanj, ki nakazujejo povezavo z večjim tveganjem za trombotične dogodke v primerjavi z naproksenom,
 - podatkov za lumirakoksib iz raziskave Target, ki nakazujejo majhno povečanje trombotičnih dogodkov (zlasti miokardnega infarkta) v primerjavi z naproksenom,

vsi dostopni podatki kažejo povečano tveganje neželenih kardiovaskularnih reakcij pri skupini zaviralcev Cox-2 in soglašal, da obstaja povezava med trajanjem jemanja in odmerki ter verjetnostjo pojava kardiovaskularne reakcije.

▪ Po vrednotenju podatkov o hudih kožnih reakcijah je celekoksib povezan z zelo redkimi pojavi hudih kožnih reakcij, kot je razvidno iz kliničnih študij in postmarketinškega nadzora, katerih analiza je pokazala več dejavnikov tveganja za pojav hudih kožnih reakcij s celekoksibom.

CHMP je potrdil spremembe informacij o zdravilu, že vnešene med rednim letnim ponovnim vrednotenjem, sprejete aprila 2005 po februarjem nujnem varnostnem ukrepu in zahteval še nadaljnje spremembe.

Spremembe informacij o zdravilu v zvezi s kardiovaskularnim sistemom lahko povzamemo kot sledi:

- dodani sta kontraindikaciji *Potrjena ishemična srčna bolezen in/ali cerebrovaskularno obolenje ter Periferna arterijska bolezen*,
- dodana je kratka informacija o kardiovaskularnih izsledkih v PreSAP (Učinkovitost in varnost celekoksiba (SC-58635) pri preprečevanju posameznih kolorektalnih adenomskih polipov) in APC (Preprečevanje posameznih kolorektalnih adenomov s celekoksibom); vključiti strožje besedilo v zvezi s skupinami za kardiovaskularna tveganja,
- dodano je opozorilo za bolnike z dejavniki tveganja za srčne bolezni, kot so hipertenzija, hiperlipidemija (visoke ravni holesterola), sladkorna bolezen in kajenje,
- dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj preučijo možnost prekinitve zdravljenja, če se med zdravljenjem bolniku poslabša katerakoli opisana funkcija organskih sistemov,
- dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj bodo previdni pri predpisovanju neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), vključno s celekoksibom, v kombinaciji z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II.

Spremembe informacij o zdravilu, povezanih s hudimi kožnimi neželenimi reakcijami (Severe Cutaneous Adverse Reaction, SCAR), lahko povzamemo, kot sledi:

- dodano je opozorilo k poročilu, da se kožne reakcije v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja,
- dodano je opozorilo za bolnike z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo,
- okrepljeno je opozorilo, ki poudarja, da so se pri uporabi celekoksiba pojavile hude kožne reakcije s smrtnim izidom,
- dodan je podrobnejši opis začetnih znakov kožnih reakcij, zaradi katerih se zdravljenje prekine.

PODLAGA ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Ob upoštevanju, da je CHMP

- mnenja, da razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo Onsenal pri familiarni adenomatozni polipozi (FAP) ostaja ugodno in da se dovoljenja za promet ohranijo v skladu s popravljenimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil (priloženih mnenju CHMP v Dodatku III),
- zaključil, da je treba kardiovaskularno varnost in hude kožne reakcije neprekinjeno in natančno spremljati in vrednotiti,
- priporočil nadaljnje ukrepe za dodatno raziskovanje varnosti celekoksiba.