

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

2004. szeptemberében a rofecoxib (egy szelektív Cox-2 gátló) forgalomba hozatali engedélyének jogosultja arról tájékoztatta az EMEA-t, hogy a rofecoxib klinikai vizsgálatának (APPROVe) új adatai thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel. Ezen adatok következtében vonták ki a forgalomból a Vioxx-ot 2004. szeptember 30-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja világszerte, és ezek alapján vetődött fel a többi Cox-2 gátló cardiovascularis biztonságosságának kérdése is.

A CHMP 2004. októberi plenáris ülésén tartott megbeszélésre hivatkozva az Európai Bizottság azt javasolta, hogy ez a közegészségügyi kérdés, amely a cardiovascularis biztonságosság valamennyi szempontjára kiterjed (beleértve a thromboticus és a cardio-renalis eseményeket), a nem centralizált eljárással engedélyezett celecoxib, etoricoxib és lumirakoxib tartalmú készítmények esetében a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti közösségi állásfoglalás (Community referral) hatálya alá kerüljön, a centralizált eljárással engedélyezett celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) és valdecoxib (Bextra/Valdyn) tartalmú készítmények esetében pedig a módosított 2309/93/EGK tanácsi rendelet 18. cikke szerinti felülvizsgálati eljárás hatálya alá kerüljön, melyek 2004. novemberében megkezdődtek.

A CHMP 2005. februári ülésén tárgyalták a cardiovascularis biztonságosság kérdését. A CHMP egyetértett a cardiovascularis biztonságosságra vonatkozó sürgős biztonsági korlátozás (Urgent Safety Restriction, USR) szükségességével az új ellenjavallatok bevezetése, és az alkalmazási előírásban és betegtájékoztatóban szereplő mellékhatásokra vonatkozó figyelmeztetések és információk alátámasztása céljából. Az USR 2005. február 16-án kezdődött és 2005. február 17-én zárult le.

2005. április 7-én az Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (FDA) és az EMEA arra kérte a Pfizert, hogy önként vonja ki a Bextrát (valdecoxib) a forgalomból, a Pfizer beleegyezett a Bextra eladásának és forgalmazásának világszerte történő felfüggesztésébe a súlyos bőrreakciókra vonatkozó adatok miatti kedvezőtlen kockázat/előny arányra irányuló további megbeszélések időtartamára.

A 2005. április 20-án tartott meghallgatás során a Pfizer a valdecoxibbal kapcsolatban adatokat nyújtott be a súlyos bőrreakciókra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság kérésére hivatkozva, a folyamatban lévő osztály-felülvizsgálatot a cardiovascularis biztonságossági szempontokon túlmenően kiterjesztették a súlyos bőrreakciók értékelésére is.

2004. november és 2005. június közötti időszak: 2005. január 18-án, április 20-án és május 25-én a forgalomba hozatali engedély jogosultja szóbeli magyarázatot adott a CHMP-nek a Dynastat cardiovascularis és bőr biztonságossági jellegére vonatkozóan.

2005. június 23-án a CHMP az alábbi következtetést vonták le:

- az értékelések alapján:
 - az APPROVe klinikai vizsgálatból származó, rofecoxibra vonatkozó új adatok thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel,
 - az APC vizsgálatból származó, celecoxibra vonatkozó adatok súlyos cardiovascularis események megnövekedett, dóziszfüggő kockázatára engedtek következtetni,
 - a CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, koronária artéria bypass beültetés) és CABG II. vizsgálatokból származó, valdecoxibra és parecoxibra vonatkozó adatok azt mutatták, hogy a súlyos cardiovascularis thromboemboliás események előfordulási gyakorisága a parecoxibbal/valdecoxibbal kezelt betegcsoportban nagyobb volt, mint a placebót kapó betegek esetében,
 - az EDGE vizsgálatból származó, etoricoxibra vonatkozó adatok és más klinikai vizsgálatokból származó adatok csoportos elemzése alapján az etoricoxib alkalmazásával összefüggő thromboticus kockázat nagyobb, mint a naproxen esetében,

- a Target vizsgálatból származó, lumirakoxibra vonatkozó adatok a thromboticus események (különösen a myocardialis infarctus) előfordulási gyakoriságának kismértékű növekedésére engedtek következtetni a naproxennel összehasonlítva, minden rendelkezésre álló adat a cardiovascularis mellékhatások megnövekedett kockázatát mutatja a Cox-2 gátló gyógyszerosztály esetében, és a CHMP egyetértett azzal, hogy összefüggés van a gyógyszerbevitel időtartama és dózisa, valamint a cardiovascularis reakció bekövetkezésének valószínűsége között.

- A súlyos bőrreakciók értékelése alapján a parecoxib nagyon ritkán előforduló súlyos bőrreakciókat válthat ki, amit a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni megfigyelés bizonyítottak.

A CHMP jóváhagyta a terméktájékoztatóban már előzőleg, a 2005. áprilisában, a februári sürgős biztonsági korlátozást követően elfogadott II. típusú módosítás során eszközölt változtatásokat és további módosításokat kért.

A terméktájékoztatóban történt, cardiovascularis eseményekhez kapcsolódó változtatások a következőképpen foglalhatók össze:

- megállapítás hozzáadása, miszerint szelektív COX-2 gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel.
- ellenjavallatok hozzáadása: *Ischaemiás szívbetegség, és/vagy cerebrovascularis megbetegedés és perifériás verőérbetegség klinikailag manifest formái.*
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegek vonatkozóan, akiknél szívbetegségekre hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, mint pl. hypertonia, hyperlipidaemia (magas koleszterin-szint), diabetes mellitus és dohányzás.
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik leírt szervrendszeri funkcióban rosszabbodás következne be, fontolják meg a terápia felfüggesztését.
- Figyelmeztetés került be a gyógyszert felírók számára, hogy ne szakítsa meg a thrombocytellenes terápiát.

A terméktájékoztató SCAR-ra vonatkozó változtatásai az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- figyelmeztetés hozzáadása bármilyen *gyógyszerallergiával rendelkező betegekre* vonatkozóan.
- figyelmeztetés hozzáadása arra vonatkozóan, hogy a jelentések szerint a bőrreakciók kialakulása az esetek többségében a kezelés első hónapjában fordul elő.
- figyelmeztetés hozzáadása a gyógyszert felírók számára, miszerint minden, a kezelés során előforduló súlyos bőrreakciót nyomon kell követniük.
- figyelmeztetés hozzáadása a betegek számára, miszerint bármilyen bőrelváltozást azonnal jelentsenek a kezelő orvosuknak.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel a CHMP

- véleménye szerint, posztoperatív fájdalmak rövidtávú kezelésében a Dynastat haszon/kockázat profilja továbbra is kedvező, és a forgalomba hozatali engedélyek továbbra is érvényben tarthatók a módosított alkalmazási előírásnak és betegtájékoztatónak megfelelően (a CHMP állásfoglalásának I ill. IIIB. mellékletei),
- arra a következtetésre jutott, hogy a cardiovascularis biztonságosságot és a súlyos bőrreakciókat folyamatosan és gondosan ellenőrizni és értékelni kell,
- további vizsgálatokat javasol a parecoxib biztonságosságának tanulmányozása céljából.