

## ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI PAR ZĀĻU INFORMĀCIJAS IZMAIŅĀM

2004. g. 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 reģistrācijas 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 lietotājam minētajām blakusparādībām. Darbs pie USR tika uzsākts 2005. gada 16. februārī un pabeigts 2005. gada 17. februārī.

2005. g. 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. g. 20. aprīlī, jautājuma izskatīšanas laikā, Pfizer iesniedza datus par valdecoxib iizraisītām, nopietnam 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, 20. aprīlī un 25. maijā) reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza CHMP mutiskus ziņojumus par Bextra kardiovaskulārā un ādas nekaitīguma aspektiem.

2005. gada 23. jūnijā CHMP secināja, ka:

- Līdz tam laikam, kamēr izvērtē:
  - 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 analīzēs, 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 *parecoxib* gadījumā ir saistība ar ļoti retām nopietnām ādas reakcijām, uz ko norāda uzraudzība pēc reģistrācijas apliecības izsniegšanas.

*CHMP* apstiprināja izmaiņas informācijā par zālēm, kas jau bija ieviestas saskaņā ar II tipa izmaiņām, kuras bija pieņemtas 2005. gada aprīlī pēc februārī pieņemtajiem steidzamajiem drošības ierobežojumiem, kā arī pieprasīja veikt tālākas izmaiņas.

Izmaiņas zāļu raksturojumā saistībā ar kardiovaskulāro iedarbību var apkopot šādi:

- Pievienots paziņojums, ka lēmumu par selektīvo COX-2 inhibitoru parakstīšanu ir jāizdara, pamatojoties uz individuālā pacienta kopējo risku novērtējuma,
- Pievienotas 2 kontrindikācijas: *Konstatēta išēmiska sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība un Perifēro artēriju slimība,*
- 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 nepārtraukt pretagregācijas terapiju,

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

- Pievienota kontrindikācija *pacienti ar alerģiju pret jebkādam zālēm slimības vēsturē,*
- Ziņojumam pievienots brīdinājums, ka ādas reakciju parādīšanās vairumā gadījumu notiek pirmajā ārstēšanas mēnesī,
- Pievienots brīdinājums zāļu parakstītājiem par nepieciešamību monitorēt jebkādas nopietnas ādas reakcijas, kas varētu parādīties ārstēšanas laikā,
- Pievienots brīdinājums pacientiem nekavējoties ziņot ārstam par jebkādas ādas reakcijas parādīšanos.

## **PAMATOJUMS ZĀĻU INFORMĀCIJAS IZMAIŅĀM**

Nemot to vērā, ka *CHMP*

- ir secinājusi, ka ieguvuma/riska attiecība *Dynastat* īslaicīgai pēcoperācijas sāpju ārstēšanai saglabājas labvēlīga un reģistrācijas apliecībām ir jāpaliek spēkā atbilstoši pārskatītajiem zāļu raksturojumiem 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 *parecoxib* drošības pētījumus.