

## VEDECKÉ ZÁVERY K ZMENÁM A DOPLNKOM V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCIÍ

V septembri 2004 informoval držiteľ rozhodnutia o registrácii rofekoxibu (selektívny COX-2 inhibítor) agentúru EMEA, že nové údaje o rofekoxibe z klinickej štúdie APPROVe odhalili riziko trombotických kardiovaskulárnych (KV) príhod. Tieto údaje viedli k tomu, že liek Vioxx (rofekoxib) bol držiteľom rozhodnutia o registrácii 30. septembra 2004 stiahnutý z celosvetového trhu a vznikli otázky týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti ostatných inhibítorov COX-2.

Po diskusii na plenárnom zasadaní CHMP v októbri 2004 odporučila Európska komisia, aby táto problematika verejného zdravia týkajúca sa všetkých aspektov kardiovaskulárnej bezpečnosti, vrátane trombotických a kardiorenálnych príhod, bola predmetom arbitrážneho konania Spoločenstva podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnkov vzhľadom na decentralne registrované lieky s obsahom celekoxibu, etorikoxibu a lumirakoxibu a predmetom preskúmania podľa článku 18 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 v znení zmien a doplnkov vzhľadom na centrálné registrované lieky s obsahom celekoxibu (Onsenal), parekoxibu (Dynastat/Rayzon) a valdekokoxibu (Bextra/Valdyn). Arbitrážne konanie sa začalo v novembri 2004.

Na zasadaní CHMP vo februári 2005 prebehla diskusia o kardiovaskulárnej bezpečnosti. CHMP súhlasila, že je potrebné urgentné bezpečnostné obmedzenie (Urgent Safety Restriction, USR) týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti na zavedenie nových kontraindikácií a zdôraznenie upozornení a informácií o nežiaducich účinkoch v SPC. Práce na vypracovaní obmedzení USR sa začali 16. februára 2005 a skončili 17. februára 2005.

Úrad FDA (Úrad pre kontrolu potravín a liekov) a agentúra EMEA požiadali 7. apríla 2005 firmu Pfizer, aby dobrovoľne stiahla liek Bextra (valdekokoxib) z trhu. Firma Pfizer súhlasila s pozastavením predaja a marketingu výrobku Bextra na celom svete počas rokovania o nepriaznivom pomere rizika a prínosu vzhľadom na údaje o závažných kožných reakciách.

Firma Pfizer predložila na rokovaní 20. apríla 2005 údaje o závažných kožných reakciách pri liečbe valdekokoxibom.

Na žiadosť Európskej komisie sa rozsah prebiehajúcej revízie tejto liekovej skupiny rozšíril popri aspektoch kardiovaskulárnej bezpečnosti aj na posúdenie závažných kožných reakcií.

V čase od novembra 2004 do júna 2005 držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil výboru CHMP na zasadaniach, konaných v dňoch 18. januára 2005, 20. apríla 2005 a 25. mája 2005 ústne vysvetlenie o kardiovaskulárnej a kožnej bezpečnosti Dynastatu.

CHMP dospela 23. júna 2005 k záveru, že

- na základe ďalšieho vyhodnotenia:
    - nových údajov o rofekoxibe získaných v klinickej štúdií APPROVe, v ktorej bolo zistené riziko trombotických KV príhod,
    - údajov o celekoxibe, uvedených v štúdií APC, ktoré poukazujú na zvýšené riziko závažných KV príhod v závislosti od dávky lieku,
    - údajov o valdekokoxibe a parekoxibe uvedených v štúdiách CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, ktoré preukázali zvýšený počet závažných KV tromboembolických príhod v ramene liečby parekoxibom/valdekokoxibom v porovnaní so skupinou pacientov liečených placebom,
    - údajov o etorikoxibe v štúdií EDGE a zlúčených analýz ďalších klinických štúdií, ktoré poukazujú na súvislosť s vyšším trombotickým rizikom než má naproxén,
    - údajov o lumirakoxibe v štúdií Target, ktoré poukazujú na malý vzostup výskytu trombotických príhod (najmä infarktu myokardu) v porovnaní s naproxénom,
- všetky dostupné údaje ukazujú zvýšené riziko KV nežiaducich reakcií na COX-2 inhibítory ako skupinu. CHMP súhlasila s tým, že existuje súvislosť medzi trvaním liečby a požitou dávkou a pravdepodobnosťou výskytu KV reakcie.

- Na základe vyhodnotenia údajov o závažných kožných reakciách sa počas sledovania po uvedení lieku na trh preukázalo, že pri liečbe parekoxibom došlo k veľmi zriedkavému výskytu závažných kožných reakcií.

CHMP potvrdila zmeny a doplnenia písomnej informácie o lieku, ktoré už boli uskutočnené prostredníctvom zmeny typu II schválenej v apríli 2005 na základe februárových urgentných bezpečnostných obmedzení, a požadoval ďalšie zmeny.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace s KV je možno zhrnúť nasledovne:

- prídanie upozornenia, že rozhodnutie o predpísaní selektívneho COX-2 inhibítora má byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta,
- doplnenie kontraindikácií o *potvrdená ischemická choroba srdca a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie a ochorenie periférnych artérií*,
- prídanie upozornenia pre pacientov s rizikovými faktormi srdcových chorôb, ako sú vysoký krvný tlak, hyperlipidémia (vysoké hladiny cholesterolu), cukrovka a fajčenie,
- prídanie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby zvážili ukončenie liečby, ak sa u pacientov počas liečby zhoršia uvedené funkcie orgánových systémov,
- doplnenie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby neukončili antitrombocytárne liečby.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace so závažnými kožnými nežiaducimi reakciami (SCAR) je možno zhrnúť nasledovne:

- prídanie kontraindikácie pre *pacientov s anamnézou liekovej alergie*
- prídanie upozornenia, že kožné reakcie vo väčšine prípadov nastupujú počas prvého mesiaca liečby,
- prídanie upozornenia, pre predpisujúcich lekárov, aby sledovali všetky závažné kožné reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby
- prídanie upozornenia pre pacientov, aby ihneď hlásili všetky akútne kožné ohorenia svojmu lekárovi.

## **ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCIÍ**

Vzhľadom na to CHMP

- sa vyjadrila, že pomer prínosu a rizika Dynastatu v krátkodobej liečbe postoperačnej bolesti zostáva priaznivý a rozhodnutie o registrácii má zostať naďalej v platnosti podľa revidovaného Súhrnu charakteristických vlastností lieku (pripojeného v prílohe I a IIIB stanoviska výboru CHMP),
- dospela k záveru, že kardiovaskulárna bezpečnosť a závažné kožné reakcie majú byť naďalej starostlivo sledované a vyhodnocované,
- odporučila opatrenia na ďalšie sledovanie bezpečnosti parekoxibu.