

## SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

I september 2004 informerade innehavaren av godkännande för försäljning av rofecoxib (en selektiv COX-2-hämmare) EMEA om att det framkommit uppgifter om risk för trombotiska kardiovaskulära händelser från nya kliniska prövningsdata (APPROVe) avseende rofecoxib. Dessa uppgifter ledde till att innehavaren av godkännandet för försäljning drog in Vioxx (rofecoxib) från marknaden i hela världen den 30 september 2004 och att man ifrågasatte den kardiovaskulära säkerheten hos andra COX-2-hämmare.

Med anledning av diskussioner vid CHMP:s plenarmöte i oktober 2004 rekommenderade Europeiska kommissionen att denna folkhälsofråga om samtliga aspekter av kardiovaskulär säkerhet inklusive trombotiska- och kardiorenila händelser faller under de hänskjutna gemenskapsärendena i artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, om ej centralt godkända läkemedel som innehåller celecoxib, etoricoxib och lumiracoxib och som granskas enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93, i dess senaste lydelse, om centralt godkända produkter som innehåller celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) och valdecoxib (Bextra/Valdyn). Förfarandena inleddes i november 2004.

Frågan om kardiovaskulär säkerhet diskuterades vid CHMP:s möte i februari 2005. CHMP beslöt att det behövdes en brådskande begränsningsåtgärd avseende kardiovaskulär säkerhet för att införa nya kontraindikationer samt skärpa varningstexten och informationen om biverkningar i produktresumén. Den brådskande begränsningsåtgärden inleddes den 16 februari 2005 och avslutades den 17 februari 2005.

Den 7 april 2005 uppmanade FDA (Food and Drug Administration) och EMEA Pfizer att frivilligt ta bort Bextra (valdecoxib) från marknaden. Pfizer gick med på att tillsvidare upphöra med försäljning och marknadsföring av Bextra i hela världen i avvaktan på vidare diskussioner om det ofördelaktiga nytta/riskförhållandet till följd av uppgifter om allvarliga hudreaktioner.

Under en utfrågning den 20 april 2005 presenterade Pfizer data om allvarliga hudreaktioner av valdecoxib.

På begäran av Europeiska kommissionen utökades omfattningen av den pågående granskningen av läkemedelsgruppen till att omfatta bedömning av allvarliga hudreaktioner i tillägg till de kardiovaskulära säkerhetsaspekterna.

Mellan november 2004 och juni 2005 (den 18 januari, den 15 februari och den 25 maj 2005) lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning muntliga förklaringar till CHMP beträffande Dynastat och kardiovaskulära säkerhetsaspekter samt säkerhetsaspekter rörande hudpåverkan.

Den 23 juni 2005 konkluderade CHMP att:

- Med anledning av bedömningen av:
  - den nya information om rofecoxib som presenterats i den kliniska studien APPROVe, som visade på risk för trombotiska kardiovaskulära händelser,
  - uppgifterna om celecoxib i APC-studien, som tydde på en dosrelaterad riskökning för allvarliga kardiovaskulära händelser,
  - uppgifterna om valdecoxib och parecoxib i studierna CABG (Coronary Artery Bypass Graft) och CABG II, som visade på fler allvarliga kardiovaskulära trombotiska händelser i parecoxib/valdecoxib behandlingsgruppen jämfört med den patientgrupp som fick placebo,
  - uppgifterna om etoricoxib i EDGE-studien och poolade analyser av andra kliniska studier som tydde på ett samband med högre trombosrisk jämfört med naproxen,
  - uppgifterna från lumiracoxib-studien Target, som tydde på en liten ökning av trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt) jämfört med naproxen,

alla tillgängliga uppgifter visar på en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar för läkemedelsgruppen COX-2-hämmare och kommittén kom fram till att det finns ett samband mellan behandlingstid och dos för läkemedlet och sannolikheten att drabbas av en kardiovaskulär reaktion.

- Med anledning av bedömningen av uppgifterna om allvarliga hudreaktioner är parecoxib förenat med mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner vilket framgår av övervakningsprogrammet efter marknadsföring av produkten.

CHMP bekräftade de ändringar i produktinformationen, vilka redan införts i samband med en typ-II-variation som godkändes i april 2005 efter den brådskande begränsningsåtgärden i februari och krävde ytterligare ändringar.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med kardiovaskulära händelser:

- Tillägg om att beslut om att förskriva en selektiv COX-2 hämmare skall baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer.
- Tillägg av kontraindikationerna *Etablerad ischemisk hjärtsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom och perifer kärlsjukdom.*
- Tillägg av en varning för patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdomar, såsom hypertoni, hyperlipidemi (höga kolesterolnivåer), diabetes och rökning.
- Tillägg av en varning till förskrivande läkare att överväga att avbryta behandlingen om patientens tillstånd försämras under behandlingen vad gäller någon av de angivna händelserna.
- Tillägg i form av en varning till förskrivande läkare att inte avbryta trombocytageragationshämmande behandlingar.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen som har samband med SCAR:

- Tillägg av en kontraindikation för patienter med någon form av läkemedelsallergi i anamnesen.
- Tillägg av en varning om att de flesta hudreaktionerna debuterar under den första månaden av behandlingen.
- Tillägg i form av en varning till förskrivande läkare att kontrollera patienterna för uppkomst av allvarliga hudreaktioner som kan uppstå under behandlingen.
- Ett tillägg i form av en varning till patienter att omedelbart rapportera uppkomna hudreaktioner till behandlande läkare.

## **SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTINFORMATIONEN**

### **CHMP**

- anser att nytta/riskförhållandet för Dynastat vid en kort behandling av postoperativ smärta fortfarande är positivt och godkännandet för försäljning skall bibehållas i enlighet med de reviderade produktresuméerna och den reviderade bipacksedeln (se bilaga I resp. IIIB till CHMP:s yttrande) och
- beslutade att den kardiovaskulära säkerheten och de allvarliga hudreaktionerna skall övervakas och bedömas kontinuerligt och noggrant, har rekommenderat uppföljande åtgärder för att utreda säkerheten av parecoxib ytterligare.