

STATUS KESELAMATAN TERKINI BAGI UBAT RAWATAN PENYAKIT DIABETES-AVANDIA® (ROSIGLITAZONE)

Senate Finance Committee, Amerika Syarikat telah mengeluarkan laporan terkini membangkitkan semula isu mengenai risiko kejadian serangan jantung yang berkait dengan penggunaan Avandia® (rosiglitazone). Rosiglitazone digunakan dalam rawatan penyakit diabetes mellitus di samping diet dan senaman. Ianya bertindak untuk meningkatkan sensitiviti sel-sel terhadap insulin, dan seterusnya mengawal kandungan gula di dalam darah.

Dalam aspek keselamatan penggunaan ubat ini, pihak United States Food and Drug Administration (USFDA) pada Mei 2007, telah mengeluarkan notifikasi mengenai potensi risiko kesan advers kardiovaskular iskemia kepada pesakit yang dirawat dengan rosiglitazone (dipasarkan dengan nama Avandia® bagi produk tunggal serta Avandamet® dan Avandaryl®) bagi produk kombinasi) berdasarkan satu kajian klinikal yang telah dibuat. Pihak USFDA juga telah mengarahkan pengeluar produk ini, GlaxoSmithKline (GSK) untuk mengemaskini sisip bungkusan produk ini dengan memasukkan informasi mengenai potensi peningkatan risiko iskemia miokardial sebagai amaran berkotak dan mengemaskini bahagian amaran dan indikasi mengenai informasi terbaru ini. USFDA juga telah mengarahkan pihak GSK untuk mengeluarkan Panduan Pengubatan (*Medication Guide*) kepada pesakit sebagai menambahkan maklumat mengenai keselamatan penggunaan produk yang mengandungi rosiglitazone.

Melalui notifikasinya pada Ogos 2007, pihak USFDA juga telah mengemaskini sekali lagi sisip bungkusan produk yang mengandungi rosiglitazone dengan memperkukuhkan maklumat di bahagian amaran dan kontraindikasi dengan kenyataan bahawa penggunaan rosiglitazone boleh menyebabkan/ meneruskan kegagalan jantung, kontraindikasi pada pesakit yang telah disahkan mengidap kegagalan jantung yang diklasifikasikan sebagai kelas III (mendapat simptom serangan jantung dengan aktiviti harian biasa, tiada serangan ketika

berehat) dan kelas IV (serangan jantung berlaku walaupun ketika berehat) oleh New York Heart Association. Selain itu, USFDA juga mengarahkan agar pemantauan secara terperinci dilakukan kepada pesakit yang dimulakan dengan terapi rosiglitazone dan sekiranya terdapat tanda-tanda atau simptom kegagalan jantung, pengurusan rawatan kegagalan jantung yang sesuai perlu dimulakan dan pemberhentian atau pengurangan dos rosiglitazone perlu dipertimbangkan.

Berdasarkan maklumat yang telah diterima dari USFDA melalui kedua-dua notifikasi berkenaan, Pihak Berkuasa Kawalan Dadah juga telah mengambil tindakan dengan mengarahkan pihak GSK Malaysia untuk mengemaskini sisip bungkusan kesemua produk yang mengandungi rosiglitazone secara tunggal atau kombinasi dengan memasukkan maklumat seperti yang diarahkan oleh USFDA di bahagian amaran, kontraindikasi dan indikasi. Sehingga kini, Kementerian Kesihatan Malaysia melalui badan regulatorinya iaitu Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) telah mendaftarkan sebanyak 11 produk seperti berikut:

- Avandia® (rosiglitazone) dalam 3 kekuatan:
2mg, 4mg dan 8mg
- Avandamet® (kombinasi rosiglitazone/metformin) dalam 5 kekuatan kombinasi: 1mg/500mg, 2mg/500mg, 4mg/500mg, 2mg/1,000mg, 4mg/1,000mg
- Avandaryl® (kombinasi rosiglitazone/glimipride dalam 3 kekuatan kombinasi: 4mg/1mg, 4mg/2mg dan 4mg/4mg.

Lanjutan dari notifikasi USFDA berkaitan dengan keselamatan kardiovaskular dari penggunaan produk yang mengandungi Avandia® (rosiglitazone), tujuh (7) kajian klinikal termasuk satu (1) kajian meta-analisis (analisa 164 kajian klinikal) telah dijalankan. Keputusan dari kajian klinikal berkenaan tidak menunjukkan hubungkait yang signifikan di antara penggunaan Avandia® dengan kegagalan jantung dan iskemia miokardial.

Melalui Program Pemantauan Kesan Advers Ubat yang dijalankan secara berterusan oleh Kementerian Kesihatan Malaysia, sebanyak 33 laporan kesan advers yang melibatkan penggunaan produk ini telah diterima. Dari ini, terdapat 2 laporan kesan advers kardiovaskular yang berkemungkinan berkaitan dengan rosiglitazone iaitu kegagalan jantung kongestif dan iskemia miokardial. Namun begitu pesakit-pesakit ini juga mengidap penyakit kardiovaskular lain seperti hipertensi yang juga boleh menyumbang kepada keadaan tersebut dan mereka pulih apabila rosiglitazone diberhentikan.

Pihak Berkuasa Kawalan Dadah ingin memaklumkan kepada pihak professional perubatan dan pesakit yang menerima rawatan rosiglitazone bahawa setakat ini informasi keselamatan sediaada terhadap ubat ini adalah memadai. Pihak Berkuasa Kawalan Dadah akan terus memantau situasi ini dan mengkaji sebarang maklumat keselamatan baru yang diterima mengenai produk ini untuk tindakan lanjut regulatori.

Ketua Pengarah Kesihatan
Merangkap Pengerusi Pihak Berkuasa Kawalan Dadah
Kementerian Kesihatan Malaysia

23 Februari 2010

SAFETY STATUS FOR ANTIDIABETIC AGENT AVANDIA® (ROSIGLITAZONE)

The dispute pertaining to the safety of an antidiabetic agent, Avandia® (rosiglitazone) resurfaced following a report issued by the *United States Senate Committee on Finance* recently. Rosiglitazone is approved as an adjunct to diet and exercise for improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. It works by increasing the sensitivity of cells to insulin resulting in better control of blood sugar levels.

In view of the safety of this medication, the United State Food and Drug Administration (USFDA), in May 2007, had issued *Information for Healthcare Professionals* that described the potential cardiovascular risk in patients taking rosiglitazone (marketed as Avandia® as monotherapy, Avandamet® and Avandaryl® as combination products). Safety data from controlled clinical trials had shown that there is a potentially significant increase in the risk of heart attack and heart-related deaths in such patients. The USFDA has requested that the manufacturer, GlaxoSmithKline (GSK), update the prescribing information for rosiglitazone about the potential increased risk of myocardial ischaemia. The updates include a new *Boxed Warning* and changes to the *Warnings, Precautions* and *Indications* sections of the label. Apart from that, GSK was also requested to develop a Medication Guide for patients that provide additional information about the recommended use of rosiglitazone.

In August 2007, the USFDA had again revised the prescribing information for rosiglitazone. The updated information emphasizes that rosiglitazone may cause or exacerbate heart failure in some patients, and that initiation of rosiglitazone in patients with established New York Heart Association Class III (marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity; comfortable only at rest) or Class IV (severe limitations; experiences symptoms even while at rest) heart failure is

contraindicated. In addition, USFDA requested that close monitoring for signs and symptoms of heart failure be carried out after initiation of rosiglitazone or dose increment. If heart failure is confirmed, discontinuation or dose reduction should be considered.

In line with the action taken by USFDA, the Drug Control Authority (DCA) has requested GSK Malaysia to revise the prescribing information for all products containing rosiglitazone. Up to date, the Ministry of Health has registered 11 related products through its regulatory body, the Drug Control Authority. The products are as below:

- Avandia® (rosiglitazone) in 3 strengths:
2mg, 4mg, 8mg
- Avandamet® (combination of rosiglitazone/metformin) in 5 strengths:
1mg/500mg, 2mg/500mg, 4mg/500mg, 2mg/1,000mg, 4mg/1,000mg
- Avandaryl® (combination of rosiglitazone/glimipride) in 3 strengths:
4mg/1mg, 4mg/2mg, 4mg/4mg

In the years following USFDA notifications of potential cardiovascular risk of Avandia®, seven large, prospective, randomized clinical trials, including a meta-analysis (164 clinical trials) have been conducted. None of these established a statistically significant association between Avandia® and myocardial infarction or other ischaemic cardiovascular events.

The Malaysian Adverse Drug Reaction Monitoring Program to date has received 33 reports related to the use of rosiglitazone, of which 2 reports were linked to myocardial ischaemia and heart failure. Nevertheless, these patients also suffered from other concurrent cardiovascular diseases such as hypertension, which can be contributory to the occurrence of these adverse events. Both adverse events resolved after discontinuation of rosiglitazone.

The Drug Control Authority would like to inform healthcare professionals and patients taking rosiglitazone that the current safety information available on the product

is valid and sufficient. The Drug Control Authority will continue to monitor and review any new safety information regarding this product for any further regulatory action.

Director General of Health
As DCA Chairman
Ministry of Health Malaysia

23 February 2010