

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), след като разгледа препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) от 13 юни 2013 г. по отношение на лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение), се съгласява с нея, както е посочено по-долу:

Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение) (вж. Приложение I)

Диклофенак е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС). НСПВС, като диклофенак, са показани за облекчаване на всички степени на интензивност и тежест на болка и възпаление, свързани с най-различни заболявания, включително артритни заболявания, остри мускулно-скелетни нарушения и други болезнени състояния, възникнали в резултат на травма. Лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение), са налични под формата на таблетки, капсули за перорално приложение, супозитории за ректално приложение и инжекционни разтвори за интравенозно или интрамускулно приложение.

Данните от епидемиологични и клинични изпитвания относно рисковете от сърдечносъдови заболявания на НСПВС, включително диклофенак, преди това са били прегледани от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

През 2006 г. е направено заключение, че не би могло да се изключи леко повишение на абсолютния риск от тромботични събития за НСПВС като ефект на класа, особено когато се прилагат като високодозова и дългосрочна терапия, въпреки че в сравнение с НСПВС рискът при употребата на селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (Cox-2) (известни също като коксиби) се счита за по-висок. Към момента мерки за минимизиране на риска (под формата на противопоказания и предупреждения в информацията за продукта) са приложени за Cox-2 инхибитори. Според наличните данни (по-конкретно данни от програмата¹ MEDAL) рискът от артериални тромботични събития с диклофенак е подобен на този при употреба на коксиби, но категорични заключения не могат да се направят, а за получаване на допълнителни данни са необходими по-нататъшни епидемиологични проучвания.

Друга оценка, извършена от CHMP през 2012 г.², разглежда всички налични публикувани до този момент данни от мета-анализ на клинични изпитвания и обсервационни проучвания, както и на епидемиологични проучвания. В прегледа са разгледани резултати от изследователския проект (SOS) за „безопасността на нестероидни противовъзпалителни средства“, финансиран от Европейската комисия в рамките на Седмата рамкова програма, който заключава, че наличните данни по отношение на диклофенак изглежда последователно насочват към по-малко благоприятен профил по отношение на сърдечносъдовия риск в сравнение с други НСПВС и други подобни рискове като тези на Cox-2 инхибитори.

Счетено е за необходимо и е започнат нов преглед, за да се разрешат проблемите, свързани със сърдечносъдовата безопасност на диклофенак и тяхното влияние върху съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение). Този преглед е извършен от Комитета за оценка на риска в областта на проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).

PRAC признава заключенията от предишни прегледи по отношение на сърдечносъдовата безопасност на диклофенак. Взети са предвид и данните, подадени от ПРУ в писмен вид и при устно обяснение, и съответните данни, предоставени от независими изследователи.

PRAC заключава, че диклофенак е ефективен при намаляване на възпалението и болката. Признати рискове, свързани с лечението с НСПВС като цяло, а в частност с лечението с диклофенак, включват сериозни стомашно-чревни ефекти, включително ПЯК (перфорация, язва, кървене), сърдечно-бъбречни ефекти, чернодробни ефекти и кожни реакции (включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). Това е отразено в информацията за продукта по подходящ начин.

¹ За повече информация относно програмата MEDAL, включително нейните компоненти, моля вижте доклада за оценка за извършения през 2006 г. преглед на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² За повече информация относно проведения през 2012 г. преглед, моля вижте доклада за оценка за процедурата на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

По отношение на сърдечносъдовите рискове, PRAC отбелязва, че първоначалният сигнал от програмата MEDAL е потвърден от мета-анализа на рандомизирани клинични изпитвания, проведени от *Trelle и съавт.* (2011) и *Chen and Ashcroft* (2007). Метаанализът на данни от обсервационни проучвания и индивидуални обсервационни проучвания също последователно показват, че диклофенак е свързан с подобно ниво на риск като Cox-2 инхибиторите. Повишен риск с диклофенак е наблюдаван и в SOS проучванията като вложени случаи-контрола във всички бази данни както за миокарден инфаркт, така и за исхемичен инсулт. *Schjerning Olsen и съавт.* (2011) предоставят данни за рисковете, свързани с продължителността на експозицията и е установено, че свързаните с диклофенак рискове са много сходни с тези на коксиби във всички времеви точки.

Новите данни, предоставени от притежателите на разрешението за употреба, включително данни от нови случаи-контрола проучвания и ретроспективни проучвания, добавят към доказателствата за повишен риск с диклофенак в сравнение с други НСПВС и това, че рискът с диклофенак е подобен на този на коксиби. Проучването, проведено от *Krum и съавт.* 2012, post hoc анализ на изпитването MEDAL, показва, че между еторикокиб и диклофенак не се наблюдава значителен отличителен ефект по отношение на сърдечносъдови събития, с изключение на потвърдена застойна сърдечна недостатъчност.

В прегледа са включени налични данни от нов мета-анализ на рандомизирани клинични изпитвания, проведени от независима изследователска група. Проучването, което разглежда повече от 600 рандомизирани клинични изпитвания, заключава, че съдовите рискове от прилагане на висока доза диклофенак са сравними с тези на Cox-2 инхибиторите. С около една трета са се повишили големите съдови събития от коксиб (съотношение на честотата [СЧ] 1,37, 95% доверителен интервал [ДИ] 1,14-1,66; $p=0,0009$) или диклофенак (1,41, 1,12-1,78; $p=0,0036$), най-вече поради увеличаване на големите коронарни събития (коксиби: 1,76, 1,31-2,37; $p=0,0001$; диклофенак: 1,70, 1,19-2,41; $p=0,0032$).

Наличните понастоящем данни не позволяват заключение по отношение на специфичните механизми в основата на сърдечносъдовите тромботични рискове от диклофенак, въпреки че няколко проучвания са изследвали различни варианти и може да се отбележи, че е малко вероятно един единствен механизъм да обясни риска.

Като се има предвид, че се наблюдава повишен сърдечносъдов риск с диклофенак и той изглежда сходен с този на селективните Cox-2 инхибитори, следва, че всяко минимизиране на риска, прилагано за Cox-2 инхибитори по отношение на сърдечносъдовия риск, трябва да се прилага и за диклофенак. Следователно PRAC препоръчва изменение на информацията за продукта за диклофенак, за да включва актуализирано противопоказание при пациенти с потвърдена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест. В допълнение, при пациенти с определени сърдечносъдови рискови фактори (например хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет или тютюнопушене) диклофенак трябва да се прилага само след внимателно обмисляне и следователно предупрежденията трябва също да бъдат актуализирани, за да отразяват това. Освен това общото правило, че НСПВС трябва да се прилагат в най-ниската доза за възможно най-краткия период от време, трябва да се отрази последователно в точката „Дозировка“ на информацията за продукта. Препоръчва се и проактивна комуникация на тези нови мерки чрез пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC).

PRAC счита, че препоръката за актуализация на информацията за продукта трябва да бъде приложима към всички лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение), независимо от дозата. Наличната информация по отношение на дозовия ефект на диклофенак е ограничена. Въпреки че данните сочат дозо-зависим ефект по отношение на риска от тромбоза, свързан с употребата на диклофенак, особено във висока доза, е трудно да се установи ясна гранична (cut-off) доза, над която рисковете значително се повишават. Някои проучвания съобщават и връзка с по-ниски дози. Въз основа на наличните към днешна дата данни PRAC заключава, че сърдечносъдовият тромботичен риск не може да бъде изключен за всички дози на диклофенак, особено при пациенти с предшествващи съпътстващи заболявания.

Съотношение полза/риск

След като се запозна с всичко гореизложено, PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение), остава положително, при спазване на договорените ограничения, предупреждения, други промени в информацията за продукта и допълнителни мерки за минимизиране на риска, под формата на DHPC писмо.

Основания за препоръка на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данни за проследяване на лекарствената безопасност за лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение).
- PRAC разглежда съвкупността от наличните данни по отношение на сърдечносъдовия риск на лекарствени продукти, съдържащи диклофенак, като приема заключенията от предишни прегледи, проведени от CHMP, подаването от притежателите на разрешението за употреба в писмена форма и при устно обяснение, и нововъзникващите данни от независими изследователи.
- PRAC счита, че по отношение на артериалните тромботични рискове на диклофенак, наличните към днешна дата данни от рандомизирани клинични изпитвания, наблюдателни проучвания и индивидуални епидемиологични проучвания, включително мета-анализ, позволяват заключението, че диклофенак се свързва с повишен сърдечносъдов риск. Установено е, че те са подобни на тези на селективните Cox-2 инхибитори.
- PRAC счита, че лекарствени продукти, съдържащи диклофенак, са ефективни за техните одобрени показания.
- PRAC заключава, че с оглед на наличните към момента данни за безопасността, за да се поддържа положително съотношение полза/риск, лекарствените продукти, съдържащи диклофенак, трябва да са противопоказани при пациенти с потвърдена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест. В допълнение, при пациенти с определени сърдечносъдови рискови фактори (например хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет и тютюнопушене) диклофенак трябва да се използва само след внимателно обмисляне и следователно предупрежденията трябва също да бъдат актуализирани, за да отразяват това. Освен това общото правило, че НСПВС трябва да се прилагат в най-ниската доза за възможно най-краткия период от време, трябва да се отрази последователно в точката „Дозировка“ на информацията за продукта.
- PRAC заключава също така, че са необходими допълнителни мерки за минимизиране на риска, като например информация за медицинските специалисти. Ключовите елементи за директна комуникация с медицинските специалисти са съгласувани заедно с тези за разпространението.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи диклофенак (лекарствени форми за системно приложение), остава положително при спазване на договорените ограничения, предупреждения, други промени в информацията за продукта и допълнителни мерки за минимизиране на риска под формата на писмо за съобщаване.

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, PRAC препоръчва изменението на разрешенията за употреба за всички лекарствени продукти, посочени в приложение I и за които измененията на информацията за продукта са посочени в приложение III на препоръката.

Становище на CMDh

Като разгледа препоръката на PRAC от 13 юни 2013 г. съгласно член 107к (параграф 1) и (параграф 2) от Директива 2001/83/ЕО, CMDh изрази становище относно промяната на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи диклофенак, за които измененията на информацията за продукта са посочени в приложение III.