

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) stimmt unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 in Bezug auf Diclofenac-haltige Arzneimittel (systemische Formulierungen) mit der darin wie unten aufgeführten Empfehlung überein:

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Diclofenac-haltiger Arzneimittel (systemische Formulierungen) (siehe Anhang I)

Diclofenac ist ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Arzneimittel (NSAID). NSAID, wie etwa Diclofenac, sind zur Linderung aller Schweregrade von Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit vielfältigen Erkrankungen, einschließlich arthritischer Erkrankungen, akuter Muskuloskeletalerkrankungen und anderer Schmerzzustände infolge eines Traumas, angezeigt. Diclofenac-haltige Arzneimittel (systemische Formulierungen) sind als Tabletten, Kapseln zum Einnehmen, Suppositorien zur rektalen Verabreichung und Injektionslösungen zur intravenösen oder intramuskulären Verabreichung erhältlich.

Die Daten aus epidemiologischen und klinischen Prüfungen zu den kardiovaskulären Risiken von NSAID, einschließlich Diclofenac, wurden zuvor bereits vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) überprüft.

Im Jahr 2006 wurde geschlussfolgert, dass ein geringer Anstieg des absoluten Risikos thrombotischer Ereignisse bei NSAID als Arzneimittelklasse nicht ausgeschlossen werden kann, insbesondere bei Anwendung in hohen Dosen und als Langzeit-Therapie, obwohl das Risiko bei selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern (COX-2-Hemmer, auch als Coxibe bezeichnet) im Vergleich zu NSAID als höher erachtet wurde. Es wurden damals Maßnahmen zur Risikominimierung (in Form von Gegenanzeigen und Warnhinweisen in den Produktinformationen) für COX-2-Hemmer eingeführt. Die verfügbaren Daten (insbesondere aus dem MEDAL¹-Programm) weisen darauf hin, dass das Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse im Zusammenhang mit Diclofenac ähnlich wie bei Coxiben ist. Jedoch konnten keine zuverlässigen Schlussfolgerungen gezogen werden und weitere epidemiologische Studien waren notwendig, um zusätzliche Daten zu erhalten.

Eine weitere Bewertung, die vom CHMP im Jahr 2012 durchgeführt wurde², berücksichtigte die bis dato gesamte verfügbare veröffentlichte Evidenz aus Meta-Analysen klinischer Prüfungen und Beobachtungsstudien sowie epidemiologischer Studien. Die Ergebnisse des Forschungsprojekts „Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs“ (SOS; „Sicherheit von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln“), das von der Europäischen Kommission im Zuge des siebten Rahmenprogramms finanziell gefördert wurde, wurden in der Überprüfung berücksichtigt, welche schlussfolgerte, dass die verfügbare Evidenz in Bezug auf Diclofenac im Vergleich zu anderen NSAID durchgehend auf ein weniger günstiges kardiovaskuläres Risikoprofil und ähnliche Risiken wie bei COX-2-Hemmern hindeutet.

Eine neue Überprüfung wurde als erforderlich erachtet und eingeleitet, um auf die Bedenken bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit von Diclofenac und deren Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis Diclofenac-haltiger Arzneimittel (systemische Formulierungen) einzugehen. Diese Überprüfung wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt.

Der PRAC erkannte die Schlussfolgerungen der vorherigen Überprüfungen in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit von Diclofenac an. Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in mündlichen Erklärungen gelieferten Daten sowie relevante Daten unabhängiger Forscher wurden ebenfalls berücksichtigt.

¹ Weitere Informationen zum MEDAL-Programm, einschließlich seiner Bestandteile, können Sie dem Beurteilungsbericht für die im Jahr 2006 durchgeführte Überprüfung unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf entnehmen (in englischer Sprache).

² Weitere Informationen zur 2012 durchgeführten Überprüfung können Sie dem Beurteilungsbericht des Verfahrens unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf entnehmen (in englischer Sprache).

Der PRAC schlussfolgerte, dass Diclofenac zur Reduzierung von Entzündungen und Schmerzen wirksam ist. Bekannte Risiken im Zusammenhang mit NSAID-Behandlungen im Allgemeinen und mit der Diclofenac-Behandlung im Speziellen sind schwere gastrointestinale Wirkungen, einschließlich PUB (Perforationen, Ulzera und Blutungen), kardiorenale Wirkungen, hepatische Wirkungen und Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Diese werden in den Produktinformationen angemessen aufgeführt.

In Bezug auf die kardiovaskulären Risiken stellte der PRAC fest, dass die ersten Anzeichen aus dem MEDAL-Programm durch die Meta-Analysen randomisierter klinischer Prüfungen, die von *Trelle et al* (2011) und *Chen und Ashcroft* (2007) durchgeführt wurden, bestätigt werden. Die Meta-Analysen von Beobachtungsdaten und einzelner Beobachtungsstudien wiesen ebenfalls durchgehend darauf hin, dass Diclofenac mit einem ähnlichen Risikograd wie COX-2-Hemmer verbunden ist. Ein erhöhtes Risiko mit Diclofenac wurde zudem in den eingebetteten Fall-Kontroll-Studien im Zuge des SOS in allen Datenbanken und sowohl für Myokardinfarkte als auch für ischämische Schlaganfälle beobachtet. *Schjerning Olsen et al* (2011) lieferten Daten zu den Risiken in Zusammenhang mit der Dauer der Exposition und stellten fest, dass die mit Diclofenac verbundenen Risiken denen von Coxiben zu allen Zeitpunkten sehr ähnlich waren.

Die neue Evidenz, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen geliefert wurde, einschließlich Evidenz aus neuen Fall-Kontroll-Studien und retrospektiven Studien, summiert sich zur früheren Evidenz eines erhöhten Risikos unter Diclofenac im Vergleich zu anderen NSAID und zeigt, dass das Risiko von Diclofenac dem von Coxiben ähnlich ist. Die Studie von *Krum et al* 2012, eine Post-hoc-Analyse der MEDAL-Studie, zeigte, dass in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse, außer bei bestätigtem kongestivem Herzversagen, keine signifikante unterschiedliche Wirkung zwischen Etoricoxib und Diclofenac besteht.

Die Evidenz aus einer neuen Meta-Analyse randomisierter klinischer Prüfungen, die von einer unabhängigen Forschergruppe durchgeführt wurde, wurde in die Überprüfung aufgenommen. Die Studie, die über 600 randomisierte klinische Prüfungen betrachtete, schlussfolgerte, dass die vaskulären Risiken hoher Dosen Diclofenac mit COX-2-Hemmern vergleichbar sind. Schwere vaskuläre Ereignisse waren sowohl durch ein Coxib (Ratenverhältnis [RR] 1,37, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,14-1,66; $p=0,0009$) als auch durch Diclofenac (1,41, 1,12-1,78; $p=0,0036$) um etwa ein Drittel erhöht, hauptsächlich aufgrund eines Anstiegs schwerer koronarer Ereignisse (Coxibe: 1,76, 1,31-2,37; $p=0,0001$; Diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; $p=0,0032$).

Die gegenwärtig verfügbaren Daten lassen keine Schlussfolgerung bezüglich des spezifischen Mechanismus, der den kardiovaskulären thrombotischen Risiken von Diclofenac zugrunde liegt, zu, obwohl mehrere Studien verschiedene Optionen untersucht haben. Es kann außerdem festgestellt werden, dass es unwahrscheinlich ist, dass ein einziger Mechanismus das Risiko erklären kann.

Berücksichtigt man, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Diclofenac zu beobachten ist und dieses dem Risiko selektiver COX-2-Hemmer ähnlich ist, gelangt man zu dem Schluss, dass jegliche Risikominimierung, die für COX-2-Hemmer in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko vorgenommen wird, auch für Diclofenac gelten sollte. Der PRAC empfahl daher eine Änderung der Produktinformationen von Diclofenac, um eine aktualisierte Gegenanzeige bei Patienten mit diagnostiziertem kongestivem Herzversagen (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer Arterienerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung aufzunehmen. Darüber hinaus sollten Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren (wie etwa Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Rauchen) Diclofenac nur nach gründlicher Überlegung anwenden. Daher sollten auch die Warnhinweise aktualisiert werden, um dies widerzuspiegeln. Weiterhin sollte die allgemeine Regel, dass NSAID in der niedrigstmöglichen Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden, in den Produktinformationen im Abschnitt zur Dosierung durchgehend eingefügt werden. Darüber hinaus wurde eine proaktive Mitteilung dieser neuen Maßnahmen mithilfe einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) empfohlen.

Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass die Empfehlung zu einer Aktualisierung der Produktinformationen für alle Diclofenac-haltigen Arzneimittel (systemische Formulierungen) ungeachtet der Dosis gelten sollte. Die verfügbaren Informationen zur Dosiswirkung von Diclofenac sind begrenzt. Obwohl die Daten auf eine dosisabhängige Wirkung auf das thrombotische Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hohen Dosen, hindeuten, ist es schwierig, eine klare Grenzdosis zu bestimmen, ab der sich die Risiken signifikant erhöhen. Einige Studien berichten auch über einen Zusammenhang bei niedrigen Dosen. Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der PRAC daher, dass das kardiovaskuläre thrombotische Risiko bei keiner der Dosen von Diclofenac ausgeschlossen werden kann, insbesondere nicht bei Patienten mit vorbestehenden Begleiterkrankungen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der PRAC schlussfolgerte nach Feststellung der oben genannten Punkte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Diclofenac-haltiger Arzneimittel (systemische Formulierungen) vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung in Form einer DHPC weiterhin positiv ist.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Diclofenac-haltige Arzneimittel (systemische Formulierungen).
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit aller verfügbaren Daten im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Sicherheit Diclofenac-haltiger Arzneimittel, wobei er die Schlussfolgerungen der vorherigen Überprüfungen durch den CHMP, die Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in mündlichen Erklärungen eingereicht wurden, sowie die erhobenen Daten unabhängiger Forscher anerkannte.
- Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass die derzeit verfügbaren Daten aus randomisierten klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien und einzelnen epidemiologischen Studien, einschließlich deren Meta-Analyse, bezüglich der arteriellen thrombotischen Risiken von Diclofenac die Schlussfolgerung zulassen, dass Diclofenac mit erhöhten kardiovaskulären Risiken verbunden ist. Es wurde festgestellt, dass diese den Risiken selektiver COX-2-Hemmer ähnlich sind.
- Der PRAC war der Ansicht, dass Diclofenac-haltige Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten wirksam sind.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass Diclofenac-haltige Arzneimittel angesichts der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten bei Patienten mit diagnostiziertem kongestivem Herzversagen (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer Arterienerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung kontraindiziert sein sollten, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus sollten Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Rauchen) Diclofenac nur nach gründlicher Überlegung anwenden. Daher sollten die Warnhinweise aktualisiert werden, um dies widerzuspiegeln. Weiterhin sollte die allgemeine Regel, dass NSAID in der niedrigstmöglichen Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden, in den Produktinformationen im Abschnitt zur Dosierung durchgehend eingefügt werden.
- Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa Informationen für medizinisches Fachpersonal, notwendig sind. Man einigte sich auf die Schlüsselemente einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal zusammen mit dem Zeitplan für die Verbreitung –

schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Diclofenac-haltiger Arzneimittel (systemische Formulierungen) vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Warnhinweise,

anderen Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung in Form eines Informationsschreibens weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der PRAC gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für welche die entsprechenden Änderungen an den Produktinformationen in Anhang III der Empfehlung dargelegt sind.

Standpunkt der CMDh

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 13. Juni 2013 gemäß Artikel 107k Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG einen Standpunkt zur Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Diclofenac-haltiger Arzneimittel, für welche die entsprechenden Änderungen an den Produktinformationen in Anhang III dargelegt sind.