

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 13. června 2013 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících diklofenak (systémové lékové formy) souhlasí koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) s příslušným doporučením uvedeným dále:

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících diklofenak (systémové lékové formy) (viz příloha I)

Diklofenak je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID). Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), např. diklofenak, jsou indikována v rámci úlevy od všech stupňů bolesti a zánětu spojených s řadou onemocnění, např. artritickými onemocněními, akutními muskuloskeletárními poruchami a dalšími bolestivými stavy, které vznikly na základě úrazu. Léčivé přípravky obsahující diklofenak (systémové lékové formy) jsou k dispozici jako tablety, tobolky pro perorální podání, čípky pro rektální podání a roztoky pro intravenózní nebo intramuskulární injekce.

Epidemiologické údaje a údaje z klinických studií týkající se kardiovaskulárních rizik nesteroidních protizánětlivých přípravků, včetně diklofenaku, byly v minulosti přezkoumány Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V roce 2006 byl učiněn závěr, že u NSAID jakožto třídy léčiv nelze vyloučit malý vzestup absolutního rizika trombotických příhod, zvláště při použití ve velkých dávkách a při dlouhodobé terapii, i když rizika byla považována za vyšší u selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (Cox-2) (známých jako koxiby) ve srovnání s NSAID. U inhibitorů Cox-2 byla tehdy provedena opatření pro minimalizaci rizik (ve formě kontraindikací a upozornění v informacích o přípravku). Dostupné údaje (zejména údaje z programu MEDAL¹) naznačují, že riziko arteriálních trombotických příhod u diklofenaku je podobné jako u koxibů, ale nebylo možné odvodit spolehlivé závěry a byly nutné další epidemiologické studie pro získání dalších údajů.

Další hodnocení, které provedl výbor CHMP v roce 2012², vzalo v úvahu veškeré dostupné publikované důkazy z metaanalýz klinických studií a pozorovacích studií a také epidemiologických studií. V rámci tohoto přezkoumání byly posouzeny výsledky výzkumného projektu „bezpečnost nesteroidních protizánětlivých léčiv“ (SOS) financovaného Evropskou komisí v rámci sedmého rámcového programu, s tím závěrem, že se zdá, že dostupné údaje týkající se diklofenaku konzistentně ukazují na méně příznivý profil kardiovaskulárních rizik ve srovnání s dalšími NSAID, přičemž rizika byla podobná jako u inhibitorů Cox-2.

Bylo považováno za nutné provést nové přezkoumání a toto bylo zahájeno za účelem zhodnocení kardiovaskulárních bezpečnostních rizik diklofenaku a jejich vlivu na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diklofenak (systémové lékové formy). Toto přezkoumání provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Výbor PRAC vzal úvahu závěry předchozích přezkoumání s ohledem na kardiovaskulární bezpečnost diklofenaku. Byly také zváženy údaje poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci ať již písemně, tak při ústním vysvětlení, i relevantní údaje zpřístupněné nezávislými výzkumníky.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že diklofenak je účinný při omezování zánětu a bolesti. Známá rizika spojená s léčbou NSAID obecně a konkrétně s léčbou diklofenakem zahrnují závažné gastrointestinální účinky, včetně syndromu PUB (perforace, vřed, krvácení), kardiorenálních účinků, jaterních účinků a kožních reakcí (včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy). Tato rizika jsou adekvátně zohledněna v informacích o přípravku.

Co se týče kardiovaskulárních rizik, výbor PRAC konstatoval, že výchozí signál z programu MEDAL byl potvrzen metaanalýzami randomizovaných klinických studií, které provedl *Trelle a kol.* (2011) a *Chen a Ashcroft* (2007). Metaanalýzy údajů z pozorování a jednotlivých pozorovacích studií také konzistentně naznačují, že diklofenak je spojen s podobnou mírou rizika jako inhibitory Cox-2. Zvýšené riziko u diklofenaku bylo pozorováno také ve studiích případů a kontrol s „nested“ designem (SOS) napříč všemi databázemi, a to jak u infarktu myokardu, tak u ischemické mozkové mrtvice. *Schjerning Olsen a kol.* (2011) poskytli údaje o rizicích ve vztahu k délce expozice a zjistili, že rizika spojená s diklofenakem jsou ve všech časových bodech velmi podobná rizikům u koxibů.

¹ Podrobné informace o programu MEDAL, včetně jeho součástí, naleznete v hodnotící zprávě z přezkoumání provedeného v roce 2006 na adrese http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Podrobné informace o přezkoumání provedeném v roce 2012 naleznete v hodnotící zprávě výkonu na adrese http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

Nové důkazy poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci, včetně důkazů z nových studií typu case-control a retrospektivních studií, představují další důkazy o zvýšeném riziku u diklofenaku oproti dalším NSAID a naznačují, že riziko je u diklofenaku podobné jako u koxibů. Studie, kterou provedl *Krum a kol.* 2012, což byla post hoc analýza studie MEDAL, ukázala, že mezi etorikoxibem a diklofenakem nejsou významné rozdíly, co se týče kardiovaskulárních příhod, s výjimkou potvrzeného městnavého srdečního selhání.

Do přehledu byly zařazeny důkazy dostupné z nové metaanalýzy randomizovaných klinických studií provedené nezávislou výzkumnou skupinou. Studie, která se zaměřovala na více než 600 randomizovaných klinických studií, dospěla k závěru, že cévní rizika vysoké dávky diklofenaku jsou srovnatelná s inhibitory Cox-2. Významné cévní příhody byly častější asi o jednu třetinu u koxibu (poměr míry výskytu [RR] 1,37, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,14–1,66; $p = 0,0009$) nebo u diklofenaku (1,41, 1,12–1,78; $p = 0,0036$), zejména díky vzestupu závažných koronárních příhod (koxiby: 1,76, 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; $p = 0,0032$).

Dnes dostupné údaje neumožňují vytvořit závěry týkající se specifických mechanismů, které jsou podkladem kardiovaskulárních rizik trombózy u diklofenaku, ačkoli několik studií zkoumalo různé možnosti a je možné konstatovat, že toto riziko pravděpodobně nebude možné vysvětlit pomocí jednoho mechanismu.

Vzhledem k tomu, že u diklofenaku je pozorováno zvýšené kardiovaskulární riziko a zdá se, že toto riziko je podobné riziku u selektivních inhibitorů Cox-2, je logické, aby všechna opatření pro minimalizaci rizik uplatněná u inhibitorů Cox-2 s ohledem na kardiovaskulární riziko byla použita také u diklofenaku. Výbor PRAC proto doporučil potřebné úpravy v informacích o přípravku pro diklofenak tak, aby tyto zahrnovaly aktualizovanou kontraindikaci u pacientů se známým městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV), ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Pacienti s určitými kardiovaskulárními rizikovými faktory (např. hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem mellitem nebo kouřením) by měli užívat diklofenak pouze po pečlivém zvážení, a upozornění by proto také mělo být pozměněno, aby odráželo tyto skutečnosti. Mělo by být navíc použito obecné pravidlo používání NSAID doporučující použití nejnižší dávky po nejkratší možnou dobu a toto by mělo být implementováno konzistentně do bodu dávkování v informacích o přípravku. Bylo dále doporučeno proaktivně informovat o těchto nových opatřeních prostřednictvím přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům (DHPC).

Výbor PRAC je toho názoru, že doporučení aktualizovat informace o přípravku platí pro veškeré léčivé přípravky obsahující diklofenak (v systémové lékové formě) bez ohledu na dávku. Dostupné informace o dávkovém účinku diklofenaku jsou omezené. Ačkoli údaje ukazují na dávkově závislý účinek na riziko trombózy související s použitím diklofenaku, zejména ve vysoké dávce, je obtížné stanovit jasnou hraniční hodnotu dávky, při jejímž překročení dochází k významnému zvýšení rizik. Některé studie také udávají souvislost s nižší dávkou. Na základě dosud dostupných údajů výbor PRAC proto dospěl k závěru, že riziko kardiovaskulárních trombotických příhod nelze vyloučit u jakékoliv dávky diklofenaku, zejména u pacientů s předem existujícími chorobami.

Poměr přínosů a rizik

Po zvážení všeho výše uvedeného výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diklofenak (systémové formy) zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedena odsouhlasená omezení, upozornění, další změny v informacích o přípravku a další opatření pro minimalizaci rizik ve formě přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům.

Odůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující diklofenak (systémové lékové formy),
- výbor PRAC zvážil veškeré dostupné údaje o kardiovaskulární bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících diklofenak, přičemž vzal v úvahu i závěry dřívějších přezkoumání výborem CHMP, informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení a nové údaje od nezávislých výzkumníků,
- výbor PRAC je toho názoru, že s ohledem na riziko arteriální trombózy u diklofenaku, dosud dostupné údaje z randomizovaných klinických studií, pozorovacích studií a samostatných

epidemiologických studií, včetně jejich metaanalýz, je možné učinit závěr, že diklofenak je spojen se zvýšenými kardiovaskulárními riziky. Dle pozorování byla tato rizika podobná rizikům u selektivních inhibitorů Cox-2,

- výbor PRAC vzal v úvahu, že léčivé přípravky obsahující diklofenak jsou ve schválených indikacích účinné,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že vzhledem k dostupným údajům o bezpečnosti by pro udržení příznivého poměru přínosů a rizik měly být léčivé přípravky obsahující diklofenak kontraindikovány u pacientů se známým městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV), ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Pacienti s určitými kardiovaskulárními rizikovými faktory (hypertenzí, hyperlipidémií, diabetem mellitem a kouřením) by měli užívat diklofenak pouze po pečlivém zvážení a upozornění by proto také mělo být pozměněno, aby odráželo tyto skutečnosti. Mělo by být navíc použito obecné pravidlo používání NSAID doporučující použití nejnižší dávky po nejkratší možnou dobu a toto by mělo být implementováno konzistentně do bodu dávkování v informacích o přípravku,
- výbor PRAC dále dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik, jako jsou informace pro zdravotnické pracovníky. Byly odsouhlaseny klíčové části přímých informačních dopisů i časový plán distribuce.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diklofenak zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedena odsouhlasená omezení, upozornění, další změny v informacích o přípravku a další opatření pro minimalizaci rizik ve formě informačního dopisu.

V souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES proto výbor PRAC doporučil změnu registrace pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I, pro něž jsou potřebné úpravy informací o přípravku uvedeny v příloze III doporučení.

Stanovisko skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 13. června 2013 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES vydala stanovisko ohledně změny registrace pro léčivé přípravky obsahující diklofenak, pro něž jsou potřebné úpravy informací o přípravku uvedeny v příloze III.