

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της  
άδειας κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκε στις 13 Ιουνίου 2013 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη (συστημικά σκευάσματα), συμφωνεί με την εν λόγω σύσταση, όπως αυτή αναφέρεται στη συνέχεια:

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη (βλ. Παράρτημα Ι)

Η δικλοφαινάκη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ). Τα ΜΣΑΦ, όπως η δικλοφαινάκη, ενδείκνυνται για την ανακούφιση από κάθε περίπτωση πόνου και φλεγμονής σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, όπως οι αρθρικές παθήσεις, οι οξείες μυοσκελετικές διαταραχές και άλλες επώδυνες καταστάσεις που προκύπτουν από τραυματισμό. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη (συστημικά σκευάσματα) διατίθενται υπό μορφή δισκίων, καψακίων χορηγούμενων από το στόμα, υποθέτων χορηγούμενων από τον πρωκτό και διαλυμάτων για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έχει εξετάσει σε προγενέστερο χρόνο δεδομένα επιδημιολογικών μελετών και κλινικών δοκιμών σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους των ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένης της δικλοφαινάκης.

Το 2006 είχε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι δεν μπορούσε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μικρής αύξησης στον απόλυτο κίνδυνο πρόκλησης θρομβωτικών επεισοδίων από την ομάδα των ΜΣΑΦ εν γένει, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα, αν και ο κίνδυνος θεωρήθηκε υψηλότερος με τους εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2) (γνωστούς και ως κοξίμπες) από ό,τι με τα ΜΣΑΦ. Την εποχή εκείνη εφαρμόστηκαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των αναστολέων της Cox-2 (υπό μορφή αντενδείξεων και προειδοποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος). Από τα διαθέσιμα δεδομένα (ιδίως στο πλαίσιο του προγράμματος MEDAL<sup>1</sup>) είχε προκύψει ότι ο κίνδυνος πρόκλησης επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης ήταν παρόμοιος τόσο με τη δικλοφαινάκη όσο και με τις κοξίμπες, ωστόσο δεν ήταν εφικτό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα και χρειαζόταν περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες για την απόκτηση πρόσθετων δεδομένων.

Στο πλαίσιο μίας ακόμη αξιολόγησης, η οποία διενεργήθηκε το 2012<sup>2</sup>, εξετάστηκαν όλα τα δεδομένα που είχαν δημοσιευθεί μέχρι τη στιγμή εκείνη από μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών και μελετών παρατήρησης, καθώς και από επιδημιολογικές μελέτες. Κατά την εξέταση αυτή αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα του ερευνητικού έργου «ασφάλεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων» (SOS) που χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή βάσει του εβδόμου προγράμματος-πλαισίου και διαπιστώθηκε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δικλοφαινάκη υπεδείκνυαν σταθερά μια λιγότερο ευνοϊκή εικόνα του καρδιαγγειακού κινδύνου της δικλοφαινάκης σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ και παρόμοια εικόνα κινδύνου με τους αναστολείς της Cox-2.

Ξεκίνησε η διεξαγωγή νέας εξέτασης, η οποία κρίθηκε απαραίτητη για τη διευθέτηση των ανησυχιών σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της δικλοφαινάκης και τις επιπτώσεις της στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη (συστημικά σκευάσματα). Η εξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Η PRAC επιβεβαίωσε την εγκυρότητα των πορισμάτων των προηγούμενων διαδικασιών εξέτασης όσον αφορά την καρδιαγγειακή ασφάλεια της δικλοφαινάκης. Ελήφθησαν επίσης υπόψη δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) εγγράφως ή στο πλαίσιο προφορικής εξέτασης, καθώς και συναφή δεδομένα που προήλθαν από ανεξάρτητους ερευνητές.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δικλοφαινάκη είναι αποτελεσματική στη μείωση της φλεγμονής και του πόνου. Στους γνωστούς κινδύνους που συνδέονται με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ εν γένει, και ειδικότερα με τη θεραπεία με δικλοφαινάκη, περιλαμβάνονται σοβαρές γαστρεντερικές επιδράσεις όπως διάτρηση, έλκος και αιμορραγία, καρδιακές και νεφρικές επιδράσεις, ηπατικές επιδράσεις και δερματικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης). Οι επιδράσεις αυτές περιγράφονται δεόντως στις πληροφορίες προϊόντος.

<sup>1</sup> Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το πρόγραμμα MEDAL και τα σκέλη του, ανατρέξτε στην έκθεση αξιολόγησης σχετικά με την εξέταση που πραγματοποιήθηκε το 2006, στη διεύθυνση [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf).

<sup>2</sup> Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση που πραγματοποιήθηκε το 2012, ανατρέξτε στην έκθεση αξιολόγησης σχετικά με τη διαδικασία, στη διεύθυνση [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)

Όσον αφορά τους καρδιαγγειακούς κινδύνους, η PRAC επεσήμανε ότι οι ενδείξεις που προέκυψαν αρχικά από το πρόγραμμα MEDAL επιβεβαιώθηκαν από τις μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των *Trelle et al* (2011) και των *Chen and Ashcroft* (2007). Από τις μετα-αναλύσεις των δεδομένων παρατήρησης και μεμονωμένων μελετών παρατήρησης διαπιστώθηκε συστηματικά ότι τα επίπεδα κινδύνου της δικλοφαινάκης είναι παρόμοια με αυτά των αναστολέων της Cox-2. Εξάλλου, από τις εμφωλεασμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε όλες τις βάσεις δεδομένων προέκυψε αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη δικλοφαινάκη. Σύμφωνα με τα δεδομένα των *Schjerning Olsen et al* (2011) σχετικά με τους κινδύνους που ενέχει η διάρκεια της έκθεσης, οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη δικλοφαινάκη παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό ομοιότητας με τους κινδύνους που συνδέονται με τις κοξίμπες σε όλα τα χρονικά σημεία.

Τα νέα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και προέρχονται, μεταξύ άλλων, από νέες μελέτες ασθενών-μαρτύρων και αναδρομικές μελέτες, ενισχύουν τις ήδη υπάρχουσες διαπιστώσεις περί αυξημένου κινδύνου της δικλοφαινάκης σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ και παρόμοιας επικινδυνότητάς της με τις κοξίμπες. Σύμφωνα με τη μελέτη των *Krum et al* το 2012, στην οποία αναλύθηκε εκ των υστέρων η δοκιμή MEDAL, η διαφορική επίδραση μεταξύ της ετορικοξίμπης και της δικλοφαινάκης όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν είναι σημαντική, με εξαίρεση την επιβεβαιωμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά την εξέταση ελήφθησαν υπόψη και τα στοιχεία που προέκυψαν από μια νέα μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών η οποία διενεργήθηκε από ανεξάρτητη ερευνητική ομάδα. Από τη μελέτη, στο πλαίσιο της οποίας αναλύθηκαν περισσότερες από 600 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, προέκυψε ότι οι αγγειακοί κίνδυνοι της δικλοφαινάκης σε υψηλές δόσεις είναι συγκρίσιμοι με τους κινδύνους των αναστολέων της Cox-2. Τα μείζονα αγγειακά συμβάματα αυξήθηκαν κατά περίπου ένα τρίτο με μια κοξίμπη (λόγος συχνότητας εμφάνισης των συμβαμάτων ίσος με 1,37, για διάστημα εμπιστοσύνης 95% οι τιμές κυμαίνονται μεταξύ 1,14-1,66,  $p=0,0009$ ) ή με τη δικλοφαινάκη (1,41, 1,12-1,78,  $p=0,0036$ ), κυρίως λόγω αύξησης στα μείζονα συμβάματα στεφανιαίας νόσου (κοξίμπες: 1,76, 1,31-2,37,  $p=0,0001$ , δικλοφαινάκη: 1,70, 1,19-2,41,  $p=0,0032$ ).

Από τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να προσδιοριστούν με βεβαιότητα οι επακριβείς μηχανισμοί που ευθύνονται για τους κινδύνους καρδιαγγειακής θρόμβωσης λόγω της δικλοφαινάκης, αν και σε διάφορες μελέτες έχουν διερευνηθεί πολλαπλά πιθανά σενάρια. Πάντως, είναι απίθανο ο κίνδυνος να αποδίδεται σε έναν μόνο μηχανισμό.

Δεδομένου ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που παρατηρήθηκε με τη δικλοφαινάκη φαίνεται να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο των εκλεκτικών αναστολέων της Cox-2, κρίνεται εύλογο να εφαρμοστούν για τη δικλοφαινάκη τα ίδια μέτρα που εφαρμόζονται για την ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των αναστολέων της Cox-2. Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος για τη δικλοφαινάκη ώστε να συμπεριληφθεί η επικαιροποιημένη αντένδειξη για τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV), ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια ή/και εγκεφαλική αγγειοπάθεια. Επιπλέον, στους ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτης ή κάπνισμα), η δικλοφαινάκη μπορεί να χορηγείται μόνο κατόπιν προσεκτικής διερεύνησης, γεγονός που πρέπει να αποτυπωθεί μέσω σχετικής επικαιροποίησης στις προειδοποιήσεις. Επιπροσθέτως, στην παράγραφο των πληροφοριών του προϊόντος σχετικά με τη δοσολογία πρέπει να συμπεριληφθεί με συστηματικό τρόπο η γενική σύσταση περί χρήσης των ΜΣΑΦ στην ελάχιστη δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Συν τοις άλλοις, προτάθηκε η προληπτική ανακοίνωση αυτών των νέων μέτρων μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Η PRAC έκρινε ότι η σύσταση περί επικαιροποίησης των πληροφοριών προϊόντος πρέπει να εφαρμοσθεί για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη (συστηματικά σκευάσματα), ανεξαρτήτως δόσης. Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της δόσης της δικλοφαινάκης είναι περιορισμένες. Αν και τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο θρομβωτικός κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση της δικλοφαινάκης είναι δόσοεξαρτώμενος, ιδίως στις υψηλές δόσεις, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με σαφήνεια μια μέγιστη δόση άνω της οποίας οι κίνδυνοι αυξάνονται σημαντικά. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν και σύνδεση των κινδύνων με χαμηλότερες δόσεις. Κατά συνέπεια, βάσει των μέχρι στιγμής διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θρόμβωσης δεν μπορεί να αποκλειστεί για καμία δόση της δικλοφαινάκης, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσες συννοσηρότητες.

## **Σχέση οφέλους/κινδύνου**

Έχοντας λάβει υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη (συστημικά σκευάσματα) παραμένει θετική εφόσον προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος οι περιορισμοί, οι προειδοποιήσεις και οι λοιπές τροποποιήσεις που έχουν συμφωνηθεί και ληφθούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου υπό μορφή επιστολής άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

### **Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη (συστημικά σκευάσματα).
- Η PRAC εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ εγγράφως και στο πλαίσιο προφορικής εξήγησης, τα δεδομένα που προήλθαν από ανεξάρτητους ερευνητές και το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη, επιβεβαιώνοντας τα συμπεράσματα προηγούμενων διαδικασιών εξέτασης από τη CHMP.
- Η PRAC έκρινε ότι, όσον αφορά τους κινδύνους αρτηριακής θρόμβωσης με τους οποίους συνδέεται η δικλοφαινάκη, βάσει των μέχρι στιγμής διαθέσιμων δεδομένων από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και μεμονωμένες επιδημιολογικές μελέτες, περιλαμβανομένων των μετα-αναλύσεων τους, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η δικλοφαινάκη συνδέεται με αυξημένους καρδιαγγειακούς κινδύνους. Παρατηρήθηκε δε ότι οι κίνδυνοι αυτοί είναι παρόμοιοι με τους κινδύνους των εκλεκτικών αναστολέων της Cox-2.
- Η PRAC έκρινε ότι φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη είναι αποτελεσματικά στις εγκεκριμένες ενδείξεις τους.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, για να παραμείνει θετική η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη, τα προϊόντα αυτά πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ II-IV), ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια ή/και εγκεφαλική αγγειοπάθεια. Επιπλέον, στους ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα), η δικλοφαινάκη μπορεί να χορηγείται μόνο κατόπιν προσεκτικής διερεύνησης, γεγονός που πρέπει να αποτυπωθεί μέσω σχετικής επικαιροποίησης στις προειδοποιήσεις. Επιπροσθέτως, στην παράγραφο των πληροφοριών του προϊόντος σχετικά με τη δοσολογία πρέπει να συμπεριληφθεί με συστηματικό τρόπο η γενική σύσταση περί χρήσης των ΜΣΑΦ στην ελάχιστη δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα.
- Η PRAC διαπίστωσε επίσης την ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως η παροχή πληροφοριών στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθόρισε δε τα βασικά στοιχεία και τις προθεσμίες για την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων (συστημικά σκευάσματα) που περιέχουν δικλοφαινάκη παραμένει θετική εφόσον προστεθούν στις πληροφορίες προϊόντος οι περιορισμοί, οι προειδοποιήσεις και οι λοιπές τροποποιήσεις που έχουν συμφωνηθεί και ληφθούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου υπό μορφή επιστολής κοινοποίησης.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα I. Οι τροποποιήσεις των σχετικών πληροφοριών προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα III της σύστασης.

### **Θέση της CMDh**

Έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC της 13ης Ιουνίου 2013 βάσει του άρθρου 107ia παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh τοποθετήθηκε επί της τροποποίησης των

αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη. Οι τροποποιήσεις των σχετικών πληροφοριών προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ.