

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## Conclusiones científicas

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC de fecha 13 de junio de 2013 relativa a los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas), manifiesta estar de acuerdo con la misma, en los términos que se especifican a continuación:

### Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas) (ver Anexo I)

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE, como el diclofenaco, están indicados para el alivio de todos los grados de dolor e inflamación asociados a afecciones muy diversas, entre las que se incluyen las enfermedades artríticas, los trastornos musculoesqueléticos agudos y otros estados dolorosos causados por traumatismos. Los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas) se presentan en comprimidos, cápsulas para administración oral, supositorios para administración rectal y soluciones inyectables por vía intravenosa o intramuscular.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) analizó previamente la información epidemiológica y de los ensayos clínicos sobre riesgos cardiovasculares de los AINE, incluido el diclofenaco. En 2006, se concluyó que no podía descartarse la posibilidad de un pequeño aumento del riesgo absoluto de acontecimientos trombóticos para los AINE como clase, en especial cuando se utilizan a dosis altas y en tratamientos prolongados, aunque se consideró que el riesgo era mayor para los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2, conocidos también como coxib) en comparación con los AINE. En su momento, se aplicaron medidas de minimización del riesgo (en forma de contraindicaciones y advertencias en la información sobre el producto) para los inhibidores de la Cox-2. Los datos disponibles (en especial los procedentes del programa MEDAL<sup>1</sup>) indicaban que el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales con el diclofenaco era similar al de los coxib, pero no era posible extraer conclusiones sólidas y se necesitaban estudios epidemiológicos adicionales para obtener más datos.

En otra evaluación realizada por el CHMP en 2012<sup>2</sup> se examinaron todas las pruebas disponibles publicadas hasta la fecha, desde los metanálisis de los ensayos clínicos hasta los estudios observacionales, además de los estudios epidemiológicos. Los resultados del proyecto de investigación de la «seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos» (SOS) financiado por la Comisión Europea al amparo del Séptimo Programa Marco se tuvieron en cuenta en la revisión que concluyó que las pruebas disponibles relativas al diclofenaco parecían coherentes con un perfil de riesgo cardiovascular menos favorable que el de otros AINE y de riesgos similares a los de los inhibidores de la Cox-2.

Se consideró necesario efectuar una nueva revisión que se inició con la intención de abordar las reservas sobre la seguridad cardiovascular del diclofenaco y su efecto sobre la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas). El Comité Consultivo para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) llevó a cabo esta revisión.

El PRAC aceptó las conclusiones de las revisiones anteriores relativas a la seguridad cardiovascular del diclofenaco. También se consideraron los datos proporcionados por los TAC por escrito y en una explicación oral y los datos relevantes facilitados por investigadores independientes.

El PRAC concluyó que el diclofenaco es eficaz para reducir la inflamación y el dolor. Los riesgos reconocidos asociados al tratamiento con los AINE en general y con diclofenaco en particular incluyen efectos gastrointestinales graves, entre ellos perforaciones, úlceras y hemorragias (PUH), efectos cardiorrenales, efectos hepáticos y reacciones cutáneas (incluidos el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica). Estos riesgos se expresan correctamente en la información del producto.

Con respecto a los riesgos cardiovasculares, el PRAC observó que los indicios iniciales del programa MEDAL se confirmaban en los metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados realizados por *Trelle et al.* (2011) y *Chen and Ashcroft* (2007). Los metanálisis de los datos de observación y de los estudios individuales de observación también indicaron de forma invariable que el diclofenaco está asociado a niveles de riesgo similares a los de los inhibidores de la Cox-2. Asimismo, en los estudios jerarquizados de casos y controles de SOS en todas las bases de datos se observó un aumento del riesgo con diclofenaco tanto para el infarto de miocardio como para el ictus isquémico. *Schjerning Olsen et al.*

<sup>1</sup> Para obtener más información sobre el programa MEDAL, incluidos sus componentes, consulte el informe de evaluación para la revisión efectuada en 2006 en [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> Para obtener más información de la revisión efectuada en 2012, consultar el informe de evaluación del procedimiento en [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)

(2011) proporcionaron datos sobre los riesgos relativos a la duración de la exposición y encontraron que los asociados al diclofenaco eran muy similares a los de los coxib en todos los momentos de la evaluación.

Las nuevas pruebas aportadas por los titulares de la autorización de comercialización, incluidas las de los nuevos estudios de casos y controles y de los estudios retrospectivos, se añaden a las de un aumento del riesgo con diclofenaco en comparación con otros AINE y de un riesgo similar en comparación con los coxib. En el estudio efectuado por *Krum et al.* (2012), un análisis *post hoc* del ensayo MEDAL, se demostró que no había un efecto diferencial significativo entre el etoricoxib y el diclofenaco en cuanto a acontecimientos cardiovasculares, excepto para la insuficiencia cardíaca congestiva confirmada.

En la revisión se incluyeron las pruebas disponibles de un nuevo metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados realizados por un grupo de investigación independiente. En el estudio, en el que se analizaron más de 600 ensayos clínicos aleatorizados, se concluyó que los riesgos vasculares con la dosis alta de diclofenaco son comparables a los de los inhibidores de la Cox-2. Los acontecimientos vasculares graves aumentaron en aproximadamente un tercio a causa de un coxib (cociente de tasas [RR] 1,37; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,14-1,66;  $p = 0,0009$ ) o de diclofenaco (1,41, 1,12-1,78;  $p = 0,0036$ ), principalmente debido a un aumento de los acontecimientos coronarios graves (coxib: 1,76, 1,31-2,37;  $p = 0,0001$ ; diclofenaco: 1,70, 1,19-2,41;  $p = 0,0032$ ).

Los datos disponibles en la actualidad no permiten sacar conclusiones acerca de los mecanismos específicos subyacentes a los riesgos cardiovasculares trombóticos del diclofenaco, aunque en diversos estudios se han explorado diferentes opciones y cabe señalar que es improbable que un solo mecanismo explique el riesgo.

Teniendo en cuenta que se ha observado un aumento de riesgo cardiovascular con diclofenaco y que este parece similar al observado con los inhibidores selectivos de la Cox-2, se concluye que todas las medidas para minimizar el riesgo adoptadas para dichos inhibidores en relación con el riesgo cardiovascular deben aplicarse también al diclofenaco. En consecuencia, el PRAC ha recomendado la modificación de la información sobre el producto para el diclofenaco de manera que incluya una contraindicación actualizada para los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Además, los pacientes con ciertos factores de riesgo cardiovascular (como hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo) solo deben utilizar diclofenaco después de considerarlo con cautela y, por lo tanto, también deben actualizarse las advertencias de modo que reflejen esta necesidad. Por otra parte, la norma general según la cual los AINE deben utilizarse a la dosis más baja durante el periodo de tiempo más breve posible debe expresarse con coherencia en la sección de posología de la información sobre el producto. Aparte de eso, se recomendó comunicar activamente estas nuevas medidas por medio de una Comunicación directa para profesionales sanitarios (CDPS).

El PRAC consideró que la recomendación de actualizar la información sobre el producto debe aplicarse a todos los medicamentos que contengan diclofenaco (formulaciones sistémicas), independientemente de la dosis. La información disponible sobre el efecto de la dosis de diclofenaco es limitada. Aunque los datos apuntan a que existe un efecto dependiente de la dosis en el riesgo trombótico asociado al uso de diclofenaco, en especial a dosis altas, es difícil establecer una dosis límite clara por encima de la cual se juzgue que los riesgos han aumentado considerablemente. En algunos estudios también se notifica una asociación con dosis más bajas. A partir de los datos disponibles hasta la fecha, el PRAC, por lo tanto, concluyó que no es posible excluir el riesgo cardiovascular trombótico para todas las dosis de diclofenaco, en especial en los pacientes con morbilidades asociadas preexistentes.

### **Relación riesgo/beneficio**

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas) sigue siendo favorable, siempre que se respeten las acordadas restricciones, advertencias y otros cambios a la información del producto y medidas adicionales de minimización del riesgo, en forma de una carta de comunicación DHPC.

## Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que

- el PRAC consideró el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas).
- el PRAC consideró la totalidad de los datos disponibles relativos a la seguridad cardiovascular de los medicamentos que contienen diclofenaco, reconociendo las conclusiones de las revisiones anteriores del CHMP, las presentaciones de los titulares de la autorización de comercialización realizadas por escrito y en una explicación oral y los datos provenientes de investigadores independientes.
- el PRAC consideró que con respecto a los riesgos trombóticos arteriales del diclofenaco, los datos disponibles hasta la fecha, provenientes de los ensayos clínicos, los estudios de observación y los estudios epidemiológicos individuales, incluido el metanálisis del mismo, permiten concluir que el diclofenaco está asociado a un aumento de los riesgos cardiovasculares. Se observó que estos son similares a los de los inhibidores selectivos de la Cox-2.
- el PRAC consideró que los medicamentos que contienen diclofenaco son eficaces para las indicaciones aprobadas.
- el PRAC concluyó que, teniendo en cuenta los datos de seguridad disponibles en la actualidad para mantener una relación riesgo/beneficio favorable, los medicamentos que contienen diclofenaco se deben contraindicar en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Además, los pacientes con ciertos factores de riesgo (hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo) solo deben utilizar diclofenaco después de considerarlo con cautela y, por lo tanto, también deben actualizarse las advertencias de modo que reflejen esta necesidad. Por otra parte, la norma general según la cual los AINE deben utilizarse a la dosis más baja durante el periodo de tiempo más breve posible debe expresarse con coherencia en la sección de posología de la información sobre el producto.
- el PRAC también concluyó que es necesario tomar medidas adicionales de minimización de riesgos, como informar a los profesionales sanitarios. Se acordaron los elementos clave de una comunicación directa para profesionales sanitarios, junto con un calendario para su distribución.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen diclofenaco (formulaciones sistémicas) sigue siendo favorable, siempre que se respeten las acordadas restricciones, advertencias y otros cambios a la información sobre el producto y medidas adicionales de minimización del riesgo, en forma de una carta de comunicación.

Por lo tanto, de conformidad con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la modificación de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos a los que se hace referencia en el Anexo I y para los que se explican las enmiendas a la información sobre el producto en el Anexo III de la recomendación.

## Posición del CMDh

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC fechada el 13 de junio de 2013 según lo que establece el artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, adoptó una posición sobre la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen diclofenaco para las que se explican las enmiendas a la información sobre el producto en el Anexo III.