

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 13. juuni 2013. aasta soovitusi diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) kohta, nõustub inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm kõnealuse soovitusega, mis on kokku võetud allpool.

Diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID). NSAIDid, sealhulgas diklofenak, on näidustatud igasuguse tugevusega valu ja põletiku raviks, mis on seotud väga erinevate haigustega, nagu liigesehaigused, ägedad luu-lihaskonna kahjustused ja muud valusündroomiga haigusseisundid, mis on tingitud traumadest. Diklofenakki sisaldavaid ravimeid (süsteemsed ravimvormid) turustatakse suukaudseks manustamiseks ettenähtud tablettide ja kapslitena, rektaalseks manustamiseks ettenähtud ravimküünaldena ning veenisiseseks või lihasesiseseks manustamiseks ettenähtud süstelahustena.

Inimravimite komitee on juba varem läbi vaadanud epidemioloogilised ja kliiniliste uuringute andmed NSAIDide, sh diklofenaki kardiovaskulaarsete riskide kohta.

2006. aastal järeldati, et NSAIDide kui ravimirühmaga seoses ei saa välistada trombootiliste juhtude absoluutse riski väikest suurenemist, eriti kui neid ravimeid kasutatakse suurtes annustes ja pika aja vältel. Siiski leiti, et nimetatud risk on selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite (Cox-2; tuntud ka nimetuse all koksiibid) kasutamisel suurem kui NSAIDide korral. Eelnimetatud hindamise järel võeti Cox-2 inhibiitorite suhtes riskivähendusmeetmeid (vastunäidustused ja hoiatused ravimi omaduste kokkuvõttes). Ehkki olemasolevad andmed (eelkõige programmi MEDAL¹ andmed) näitasid, et arteriaalsete trombootiliste juhtude risk võib diklofenaki korral olla sarnane koksiibididele, ei saanud nende alusel teha kindlaid järeldusi ning täiendavate andmete saamiseks tulnuks teha uued epidemioloogilised uuringud.

Teises hindamises, mille inimravimite komitee teostas 2012. aastal², võeti arvesse kõiki kuni selle ajani avaldatud andmeid kliiniliste uuringute ning vaatluslike ja epidemioloogiliste uuringute meta-analüüsides. Kõnealuses hindamises käsitleti ka Euroopa Komisjoni seitsmenda raamprogrammi kaudu rahastatud „mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ohutuse“ (*safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, SOS*) uurimisprojekti tulemusi ning järeldati, et kättesaadavad andmed diklofenaki kohta näitavad ühetaoliselt selle vähem soodsat kardiovaskulaarse riski profiili võrreldes teiste NSAIDidega ning sarnast riski Cox-2 inhibiitoritega.

Seetõttu peeti vajalikuks algatada uus hindamine, et uurida diklofenaki kardiovaskulaarset ohutust ja selle mõju diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) kasulikkuse ja riski suhtele. Selle hindamise teostas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee tutvus varasemate hindamiste järeldustega diklofenaki kardiovaskulaarse ohutuse kohta. Samuti võeti arvesse müügiloa hoidjate kirjalikke ja suulisi selgitusi ja sõltumatute uurijate esitatud asjakohaseid andmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldas, et diklofenak on põletiku ja valu vähendamisel tõhus. NSAID-ravi hästituntud riskid üldiselt – eriti diklofenaki kasutamisel – on rasked seedetrakti kahjustused, sh perforatsioon, haavandid ja verejooks, toime südamele ja neerudele, toime maksale ning nahareaktsioonid (sh Stevens-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs). Kõik need riskid on tooteinfos adekvaatselt kajastatud.

Kardiovaskulaarsete riskide kohta märkis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et programmist MEDAL saadud esialgne ohumärk leidis kinnitust *Trelle et al.* (2011) ning *Cheni ja Ashcrofti* (2007) läbiviidud randomiseeritud kliiniliste uuringute meta-analüüsides. Vaatluslike andmete meta-analüüsid ja individuaalsed vaatluslikud uuringud näitasid samuti ühetaoliselt, et risk diklofenaki kasutamisel on samal tasemel Cox-2 inhibiitoritega. Diklofenaki suuremat riski täheldati ka SOS projekti juhtumipõhistes uuringutes kõigis andmebaasides ning ka müokardi infarkti ja isheemilise insuldi osas. *Schjerning Olsen et al.* (2011) esitasid andmed kasutamise kestusest sõltuvate riskide kohta ja leidsid, et diklofenakiga seotud riskid olid kõigil ajahetkedel väga sarnased koksiibidide riskidele.

¹ Täpsem teave programmi MEDAL, sh selle koostisosade kohta, on 2006. aastal läbiviidud hindamise aruandes:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Täpsem teave 2012. aastal läbiviidud hindamise kohta on vastavas aruandes:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf.

Uued müügiloa hoidjate esitatud tõendid, sh uute juhtumipõhiste uuringute ja retrospektiivsete uuringute andmed kinnitavad olemasolevaid tõendeid diklofenaki suurema riski kohta võrreldes teiste NSAIDidega ja diklofenakiga kaasneva riski sarnasust koksiiibide riskile. *Krumi et al.* poolt 2012. aastal avaldatud uuringu MEDAL *post hoc* analüüs näitas, et kardiovaskulaarsete juhtude osas ei täheldatud etorikoksiibi ja diklofenaki vahel olulist erinevust, v.a kinnitust leidnud südame paispuudulikkuse juhud.

Hindamise kaasati sõltumatu uurimisgrupi läbiviidud randomiseeritud kliiniliste uuringute metaanalüüsi andmed. Uuringus, mis hõlmas enam kui 600 randomiseeritud kliinilist uuringut, järeldati, et vaskulaarsed riskid diklofenaki suurte annuste korral on võrreldavad Cox-2 inhibiitorite riskidega. Oluliste vaskulaarsete juhtude esinemine oli nii koksiiibide (riskisuhe 1,37, 95% usaldusvahemik 1,14–1,66; $p=0,0009$) kui ka diklofenaki (1,41, 1,12–1,78; $p=0,0036$) korral umbes kolmandiku võrra suurem, seda eelkõige oluliste koronaarsete juhtude suurema esinemissageduse tõttu (koksiiibid: 1,76, 1,31–2,37; $p=0,0001$; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; $p=0,0032$).

Praegu kättesaadavate andmete alusel ei ole võimalik otsustada spetsiifiliste mehhanismide üle, millest tuleneb diklofenaki kardiovaskulaarne trombootiline risk, ehkki selle erinevaid võimalikke põhjuseid on uuritud mitmetes uuringutes, mistõttu võib väita, et suure tõenäosusega ei saa seda riski selgitada ühe kindla mehhanismi abil.

Võttes arvesse asjaolu, et diklofenakil on tuvastatud suurem kardiovaskulaarne risk, mis näib olevat sarnane selektiivsete Cox-2 inhibiitorite vastava riskiga, on selge, et riskivähendusmeetmeid, mis on võetud Cox-2 inhibiitorite kardiovaskulaarse riski vähendamiseks, tuleb rakendada ka diklofenaki puhul. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee muuta diklofenaki tooteinfot ning lisada sellesse diklofenaki kasutamise vastunäidustuse patsientidel, kellel on väljendunud südame paispuudulikkus (NYHA II–IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersetes arterites haigus ja/või ajuveresoonte haigus. Lisaks sellele võib teatud kardiovaskulaarsete riskitegurite esinemisel (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet või suitsetamine) diklofenakki kasutada üksnes pärast põhjalikku kaalumist, mistõttu tooteinfo hoiatuste lõiku tuleb vastava teabega ajakohastada. Veel tuleb tooteinfo annustamise lõiku lisada üldine NSAIDidega seotud põhimõte, et neid ravimeid tuleb kasutada väikseimas võimalikus annuses ja lühima võimaliku aja vältel. Samuti on soovitatav teavitada arste proaktiivselt tervishoiutöötajate teatisega neist uutest võetud meetmetest.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee otsustas, et tooteinfo ajakohastamise soovitus kehtib kõigi diklofenakki sisaldavate ravimite kohta (süsteemsed ravimvormid), sõltumata nende annusest. Kättesaadavad andmed diklofenaki annuse mõju kohta on piiratud. Ehkki olemasolevad andmed näitavad, et tromboosi risk diklofenaki kasutamisel näib sõltuvat annusest, eriti suurte annuste korral, ei ole võimalik kindlaks teha selget annuse piirväärtust, millest alates risk oluliselt suureneb. Mõnes uuringus on leitud seos kardiovaskulaarse riskiga ka väiksemate annuste korral. Praegu kättesaadavaid andmeid arvesse võttes otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et kardiovaskulaarse tromboosi riski ei saa välistada diklofenaki mis tahes annuse korral, eriti kaasuvate haigustega patsientidel.

Kasulikkuse ja riski suhe

Kõike eespool nimetatut arvesse võttes otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, kui tooteinfosse viiakse sisse kokkulepitud piirangud ja hoiatused ning muud muudatused ja kui võetakse riskivähendamise lisameetmed arstidele suunatud tervishoiutöötajate teatise näol.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel alused

Võttes arvesse et,

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist, mis käsitles diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) ravimiohutuse andmeid;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed diklofenakki sisaldavate ravimite kardiovaskulaarse ohutuse kohta ning tutvus inimravimite komitee varasemate hindamiste järelduste, müügiloa hoidjate kirjalike ja suuliste selgituste ja sõltumatute uurijate esitatud uute andmetega;

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis diklofenaki arteriaalse tromboosi riskidega seoses, et randomiseeritud kliinilistest uuringutest, vaatluslikest ja üksikutest epidemioloogilistest uuringutest, sh nende kõigi meta-analüüsides pärinevad andmed võimaldavad järeldada, et diklofenak on seotud suurema kardiovaskulaarse riskiga. Nimetatud risk on sarnane selektiivsete Cox-2 inhibiitorite vastava riskiga;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et diklofenakki sisaldavad ravimid on heakskiidetud näidustustel efektiivsed;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldas praegu kättesaadavate ohutusandmete põhjal, et diklofenakki sisaldavate ravimite soodsa kasulikkuse ja riski suhte säilitamiseks peavad need ravimid olema vastunäidustatud patsientidel, kellel on väljendunud südame paispuudulikkus (NYHA II–IV klass), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või ajuveresoonte haigus. Lisaks sellele võivad teatud kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsiendid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet või suitsetamine) diklofenakki kasutada üksnes pärast põhjalikku kaalumist, mistõttu tooteinfo hoiatuste lõiku tuleb vastava teabega ajakohastada. Veel tuleb tooteinfo annustamise lõiku lisada üldine NSAIDidega seotud põhimõte, et neid ravimeid tuleb kasutada väikseimas võimalikus annuses ja lühima võimaliku aja vältel;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldas samuti, et tuleb võtta riskivähendamise lisameetmeid, nagu tervishoiutöötajate teatis. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leppis kokku selle teatise põhipunktid ja levitamise ajakava.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldas, et diklofenakki sisaldavate ravimite (süsteemsed ravimvormid) kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt positiivne, kui tooteinfosse viiakse sisse kokkulepitud piirangud ja hoiatused ning muud muudatused ja kui võetakse riskivähendamise lisameetmed arstidele suunatud teatise näol.

Seetõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 alusel muuta kõigi I lisas nimetatud ravimite müügilubasid vastavalt soovitusel III lisas esitatud tooteinfo muudatustele.

Inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma otsus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 13. juuni 2013. aasta soovitusel, võttis inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 alusel vastu otsuse muuta kõigi I lisas nimetatud ravimite müügilubasid vastavalt III lisas esitatud tooteinfo muudatustele.