

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tarkasteltuaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) 13. kesäkuuta 2013 antamaa suositusta diklofenaakkia sisältävistä lääkevalmisteista (systeemisistä lääkemuodoista) ihmislääkevalmisteiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) yhtyy seuraavaan suositukseen:

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee diklofenaakkia sisältäviä lääkevalmisteita (systeemisiä lääkemuotoja) (ks. liite I)

Diklofenaakki on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke. Diklofenaakin kaltaiset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet on tarkoitettu kaikenasteisen kivun ja tulehduksen lievittämiseen monissa erilaisissa sairauksissa ja vaivoissa, kuten esimerkiksi niveltulehduksissa, akuuteissa tuki- ja liikuntaelämistön sairauksissa sekä muissa traumasta johtuvissa kiputiloissa. Diklofenaakkia sisältäviä lääkevalmisteita (systeemisiä lääkemuotoja) on saatavana tabletteina, suun kautta otettavina kapsleina, peräpuikkoina sekä laskimonsisäisesti tai lihakseen annettavina liuoksina.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) tarkasteli aiemmin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, kuten diklofenaakin, kardiovaskulaarisia riskejä koskevia epidemiologisista ja kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja.

Vuonna 2006 päätettiin, että verisuonitukosten absoluuttisen riskin pientä nousua ei voida sulkea pois steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden luokasta varsinkin, kun niitä käytetään suurina annoksina ja pitkäaikaisesti, joskin niiden aiheuttamaa riskiä pidetään pienempänä kuin selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n (COX 2) estäjien (tunnetaan myös nimellä koksibit) aiheuttamaa. Tuolloin COX 2:n estäjille otettiin käyttöön riskiminimointitoimia (tuotetietojen vasta-aiheet ja varoitukset).

Käytettävissä oleva tiedot (erityisesti MEDAL¹-ohjelman tiedot) viittasivat siihen, että diklofenaakin ja koksibien aiheuttama valtimotukosriski oli samaa luokkaa, mutta pitäviä johtopäätöksiä ei voitu tehdä. Epidemiologiset lisätutkimukset olivat tarpeen, jotta aiheesta saadaan lisää tietoa.

Lääkevalmistekomitean toisessa arvioinnissa vuonna 2012² tarkasteltiin kaikkia saatavana olevia julkaistuja tietoja, jotka olivat peräisin kliinisten tutkimusten ja havainnoivien tutkimusten meta-analyyseistä, sekä epidemiologisia tutkimuksia. Euroopan komission seitsemännen puiteohjelman yhteydessä rahoittaman steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden turvallisuutta koskevan tutkimushankkeen (SOS) tuloksia tarkasteltiin arvioinnissa, jonka tuloksena oli, että saatavana oleva näyttö diklofenaakista näytti johdonmukaisesti viittaavan siihen, että sen kardiovaskulaarinen riskiprofiili oli vähemmän suotuisa kuin muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja että sen riskit vastasivat COX 2:n estäjien aiheuttamia riskejä.

Uusi arviointi katsottiin tarpeelliseksi, jotta diklofenaakin kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet voitaisiin ratkaista ja niiden vaikutus diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisten lääkemuotojen) hyöty-riskisuhteeseen selvittää. Arvioinnista vastasi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC).

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea otti huomioon aiempien arviointien johtopäätökset diklofenaakin kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta. Lisäksi komitea huomioi myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisissa selonteossa antamat tiedot sekä riippumattomilta tutkijoilta saadut olennaiset tiedot.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että diklofenaakki lievittää tehokkaasti tulehdusta ja kipua. Tunnettuja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja varsinkin diklofenaakin riskejä ovat esimerkiksi vakavat maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset, kuten puhkeamat, haavaumat ja verenvuoto, sydämeen ja munuaisiin liittyvät vaikutukset, maksaan liittyvät vaikutukset sekä ihoreaktiot (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Nämä kävivät asiaankuuluvasti ilmi tuotetiedoista.

Kardiovaskulaaristen riskien osalta komitea pani merkille, että MEDAL-ohjelman alustavat viitteet vahvistuivat *Trellen ja kumppaneiden* (2011) sekä *Chenin ja Ashcroftin* (2007) satunnaistettujen kliinisten tutkimusten meta-analyyseissä. Havainnoivien tietojen ja yksittäisten havainnoivien tutkimusten meta-analyysit viittasivat myös johdonmukaisesti siihen, että diklofenaakki aiheuttaa yhtä suuren riskin kuin COX 2:n estäjät. Diklofenaakin suurentunut riski huomattiin myös SOS-tapauserrokkitutkimuksissa kaikissa tietokannoissa sekä sydäninfarktin että iskeemisen aivohalvauksen

¹ Lisätietoa MEDAL-ohjelmasta ja sen osista on vuonna 2006 tehtyä arviointia koskevassa arviointilausunnossa osoitteessa http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Lisätietoa vuonna 2012 tehdystä arvioinnista on arviointilausunnossa osoitteessa http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

osalta. *Schjerning Olsen ja kumppanit* (2011) tutkivat riskejä suhteessa altistuksen keston ja saivat selville, että diklofenaakkiin liittyvät riskit olivat hyvin samankaltaisia kuin koksibien kaikissa aikapisteissä.

Myyntiluvan haltijoiden toimittamat uudet todisteet, mukaan lukien uusien tapaus-verrokkitutkimusten ja takautuvien tutkimusten todisteet, vahvistavat näyttöä siitä, että diklofenaakin riskit ovat suurempia kuin muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja että diklofenaakin aiheuttamat riskit vastaavat koksibien aiheuttamia. *Krumin ja kumppaneiden* tutkimus (2012), joka oli MEDAL-tutkimuksen post hoc -analyysi, osoitti, että etorikoksibin ja diklofenaakin vaikutuksessa kardiovaskulaarisiin tapahtumiin ei ollut merkittävää eroa lukuun ottamatta vahvistettua sydämen kongestiivista vajaatoimintaa.

Arviointiin sisältyi näyttö, jonka riippumaton tutkimusryhmä sai satunnaistettujen kliinisten tutkimusten uudesta meta-analyysistä. Tutkimuksessa tarkasteltavana oli yli 600 satunnaistettua kliinistä tutkimusta, ja johtopäätöksenä oli, että suuren diklofenaakkiannoksen vaskulaariset riskit ovat verrattavissa COX 2:n estäjien aiheuttamiin. Vakavat verisuonitapahtumat lisääntyivät noin kolmanneksella, kun käytössä oli koksibi (esiintyvyyssuhde [RR] 1,37, 95 prosentin luottamusväli [CI] 1,14–1,66; $p = 0,0009$) tai diklofenaakki (1,41, 1,12–1,78; $p = 0,0036$), mikä johtui lähinnä vakavien sepelvaltimotapahtumien lisääntymisestä (koksibit: 1,76, 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diklofenaakki: 1,70, 1,19–2,41; $p = 0,0032$).

Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella ei voida päätellä, mitkä mekanismit ovat diklofenaakin kardiovaskulaaristen tromboottisten riskien taustalla, joskin eri vaihtoehtoja on selvitetty useissa tutkimuksissa ja voidaan todeta, että riski ei todennäköisesti selity yksittäisellä mekanismilla.

Koska diklofenaakin on havaittu lisäävän kardiovaskulaarista riskiä ja koska riski vaikuttaa olevan samankaltainen kuin COX 2:n estäjien aiheuttama, voidaan päätellä, että diklofenaakkiin on sovellettava samoja kardiovaskulaarisen riskin minimointitoimia, joita noudatetaan COX 2:n estäjien osalta. Siksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suosittelee diklofenaakin tuotetietojen päivittämistä siten, että vasta-aiheisiin lisätään potilaat, joilla on todettu sydämen kongestiivinen vajaatoiminta (NYHA II–IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus. Lisäksi potilaat, joilla on tiettyjä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus ja tupakointi), saavat käyttää diklofenaakkia vain tarkkaan harkituissa tapauksissa. Tämä tieto on päivitettävä varoituksiin. Lisäksi yleissäännön, jonka mukaan steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja käytön keston mahdollisimman lyhyt, on käytävä yhdenmukaisesti ilmi tuotetietojen annostusta koskevasta osiosta. Suositeltiin myös, että näistä uusista toimista tiedotetaan jo etukäteen terveydenhuollon ammattilaisille osoitetulla tiedotekirjeellä.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että tuotetietojen päivityssuosituksen on koskettava kaikkia lääkevalmisteita, jotka sisältävät diklofenaakkia (systeemisiä lääkevalmisteita), annoksesta riippumatta. Diklofenaakin annosvaikutuksesta on vain vähän tietoa. Vaikka tiedot viittaavat siihen, että diklofenaakin käyttöön ja varsinkin suuriin annoksiin liittyvä verisuonitukosriski on annosidonnainen, on vaikeaa määrittää tarkasti, mikä on se annos, jonka ylittävät annokset lisäävät riskiä merkittävästi. Joissakin tutkimuksissa on myös ilmoitettu yhteydestä pieniin annoksiin. Siksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätti tähän mennessä saatujen tietojen perusteella, että kardiovaskulaarista tromboottista riskiä ei voida sulkea pois kaikissa diklofenaakin annoksissa etenkin potilailla, joilla on samanaikaisesti muita aiemmin todettuja sairauksia.

Hyöty-riskisuhde

Edellä mainittujen seikkojen perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisten lääkevalmisteiden) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, mikäli tuotetietoihin tehdään hyväksytyt rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset ja riskiä minimoidaan lisäksi terveydenhuollon ammattilaisille osoitetun tiedotekirjeen muodossa.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon seuraavaa:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski diklofenaakkia sisältäviä lääkevalmisteita (systeemisiä lääkevalmisteita).

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea arvioi diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden kardiovaskulaarista turvallisuutta kaikkien tähän mennessä saatujen tietojen perusteella ja huomioi lääkevalmistekomitean aiempien arviointien tulokset, myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisessa selonteossa antamat tiedot sekä uudet riippumattomilta tutkijoilta saadut tiedot.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi diklofenaakin aiheuttaman valtimotukosriskin osalta, että tähän mennessä saatujen satunnaistettujen kliinisten tutkimusten, havainnoivien tutkimusten ja yksittäisten epidemiologisten tutkimusten tietojen sekä niiden meta-analyyysien perusteella voidaan päätellä, että diklofenaakkiin liittyy suurentunut kardiovaskulaarinen riski. Tämän riskin havaittiin vastaavan selektiivisten COX 2:n estäjien aiheuttamaa riskiä.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että diklofenaakkia sisältävät lääkevalmisteet ovat tehokkaita hyväksytyissä käyttöaiheissa.
- Komitea katsoi saatavana olevien turvallisuustietojen perusteella, että diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen säilyminen suotuisana edellyttää, että vasta-aiheisiin lisätään potilaat, joilla on todettu sydämen kongestiivinen vajaatoiminta (NYHA II–IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus. Lisäksi potilaat, joilla on tiettyjä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus ja tupakointi), saavat käyttää diklofenaakkia vain tarkkaan harkituissa tapauksissa. Tämä tieto on päivitettävä varoituksiin. Lisäksi yleissäännön, jonka mukaan steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja käytön keston mahdollisimman lyhyt, on käytävä yhdenmukaisesti ilmi tuotetietojen annostusta koskevasta osiosta.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätti myös, että muut riskinminimointitoimet, kuten tiedottaminen terveydenhuollon ammattilaisille, ovat tarpeen. Terveydenhuollon ammattilaisille toimitettavien tiedotekirjeen pääkohdista ja jakeluaikataulusta sovittiin.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätti, että diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden (systeemisten lääkemuotojen) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään hyväksytyt rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset ja riskiä minimoidaan lisäksi terveydenhuollon ammattilaisille osoitetulla tiedotekirjeellä.

Siten lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti kaikkien liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamista. Tuotetietoihin tehtävät muutokset on annettu suosituksen liitteessä III.

CMDh:n kanta

Tarkasteltuaan suositusta, jonka PRAC antoi 13. kesäkuuta 2013 direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, CMDh:n kantana oli, että diklofenaakkia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia muutetaan. Tuotetietoihin tehtävät muutokset on annettu liitteessä III.