

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Nakon razmatranja preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (skraćeno: PRAC) dana 13. lipnja 2013. godine s obzirom na lijekove koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije), CMDH je suglasan s tamo navedenom preporukom PRAC-a kako je niže navedeno:

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije) (vidjeti Dodatak I)

Diklofenak je nestereoidan protuupalni lijek (NSAR). NSAR lijekovi, poput diklofenaka, indicirani su za ublažavanje svih stupnjeva boli i upala povezanih sa širokim spektrom stanja, uključujući artritna stanja, akutne mišićnokoštane poremećaje i ostala bolna stanja uzrokovana traumama. Lijekovi koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije) dostupni su u obliku tableta, kapsula za oralno uzimanje, čepića za rektalno uzimanje i kao otopina za intravenozno ili intramuskularno ubrizgavanje.

Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) prethodno je pregledalo podatke epidemiološkog i kliničkog istraživanja o kardiovaskularnim rizicima NSAR lijekova, uključujući i diklofenak.

2006. godine zaključeno je da se malo povećanje apsolutnog rizika od trombotičkog događaja ne može isključiti za NSAR lijekove kao klasu, posebice ako se koriste u velikim dozama i za dugoročne terapije, iako je smatrano da je rizik za inhibitore selektivne ciklooksigenaze-2 (Cox-2) (poznate i pod nazivom koksibi) veći u odnosu na NSAR lijekove. Mjere smanjivanja rizika (u obliku kontraindikacija i upozorenja u informacijama o lijeku) provedene su u tom trenutku za inhibitore Cox-2. Dostupni podaci (posebice podaci programa MEDAL¹) pretpostavljaju da je rizik od arterijsko trombotičkih događaja s diklofenakom jednak riziku za koksibe, no nisu mogli biti doneseni čvrsti zaključci, te su bile potrebna daljnja epidemiološka istraživanja kako bi se prikupili dodatni podaci.

U drugoj evaluaciji koju je proveo CHMP 2012.² godine razmotreni su svi do tog trenutka dostupni objavljeni dokazi iz meta analiza kliničkih istraživanja i opservacijskih ispitivanja, kao i iz epidemioloških ispitivanja. Rezultati istraživačkog projekta „sigurnosti nestereoidnih protuupalnih lijekova“ (SOS) financiranog od strane Europske komisije pod Sedmim okvirnim programom razmotreni su u pregledu kojim je zaključeno kako dostupni dokazi u svezi s diklofenakom kao da konzistentno ukazuju na manje povoljan profil kardiovaskularnog rizika u usporedbi s drugim NSAR lijekovima, te na slične rizike kao u slučaju inhibitora Cox-2.

Zaključeno je da je novi pregled neophodan, te je isti započeo kako bi se riješila pitanja kardiovaskularne sigurnosti za diklofenak i njegov utjecaj na ravnotežu koristi i rizika lijekova koji sadrže diklofenak (sistemnu formulaciju). Pregled je provelo Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC).

PRAC je potvrdio zaključke prethodnih pregleda u svezi s kardiovaskularnom sigurnošću diklofenaka. U obzir su uzeti podaci koje su dostavili pisanim putem i usmenim pojašnjenjem nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te relevantni podaci učinjeni dostupnima od strane nezavisnih istraživača.

PRAC je zaključio da je diklofenak djelotvoran za smanjivanje upale i boli. Poznati rizici povezani s liječenjem NSAR lijekovima općenito te diklofenakom posebice, uključuju ozbiljne gastrointestinalne posljedice, uključujući perforaciju, čir, krvarenje, srčano renalne posljedice, hepatičke posljedice i kožne reakcije (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksično epidermalnu nekrozu). Isti su na odgovarajući način navedeni u informacijama o lijeku.

S obzirom na kardiovaskularne rizike, PRAC je zaključio da je prvobitni signal programa MEDAL potvrđen meta analizama randomiziranih kliničkih istraživanja provedenih od strane *Trelle et al* (2011. godine) te *Chen i Ashcroft* (2007. godine). Meta analize opservacijskih podataka i individualnih opservacijskih ispitivanja, također, kontinuirano ukazuju da je diklofenak povezan sa sličnom razinom rizika kao i inhibitori Cox-2. Uočen je povećan rizik povezan s diklofenakom i u ugnježenim istraživanjima slučajeva i kontrola za SOS, i to u svim bazama podataka kao i za infarkt miokarda i ishemijski moždani udar. *Schjerning Olsen et al* (2011. godine) prikupili su podatke o rizicima povezanim s trajanjem izlaganja lijeku, te su utvrdili da su rizici povezani s diklofenakom vrlo slični rizicima povezanim s koksibima u svim vremenskim točkama.

¹ Za više informacija o programu MEDAL, uključujući i komponente, pročitajte izvješće o ocjeni za pregled proveden 2006. godine koje je dostupno na internetskoj stranici http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Za više informacija o pregledu provedenom 2012. godine pročitajte izvješće o ocjeni postupka dostupno na internetskoj stranici http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

Novi dokazi koje su ustupili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući i dokaze iz novih kontroliranih istraživanja i retrospektivnih ispitivanja, nadopunjuju dokaz povećanog rizika povezanog s diklofenakom u usporedbi s ostalim NSAR lijekovima, te da je rizik povezan s diklofenakom sličan riziku povezanom s koksibima. Ispitivanje koje je proveo *Krum et al* 2012. godine jest *post hoc* analiza ispitivanja MEDAL i pokazalo je da ne postoje značajne diferencijalne razlike između etorikoksiba i diklofenaka s obzirom na kardiovaskularne događaje, izuzev u slučaju potvrđene zastoje srčane insuficijencije.

U pregled su uključeni dokazi dostupni iz nove meta analize randomiziranih kliničkih istraživanja provedenih od strane nezavisne istraživačke grupe. U ispitivanju koje je obuhvatilo više od 600 randomiziranih kliničkih istraživanja zaključeno je da je vaskularan rizik od visoke doze diklofenaka usporediv s rizikom povezanim s inhibitorima Cox-2. Koksib (omjer stope [RR] 1,37, 95% interval pouzdanosti [CI] 1.14-1.66; $p=0.0009$) ili diklofenak (1.41, 1.12-1.78; $p=0.0036$) povećali su rizik od velikih kardiovaskularnih događaja za otprilike jednu trećinu, uglavnom zbog povećanja u velikim kardiovaskularnim rizicima (koksibi: 1.76, 1.31-2.37; $p=0.0001$; diklofenak: 1.70, 1.19-2.41; $p=0.0032$).

Podaci dostupni danas ne dozvoljavaju zaključak o specifičnim mehanizmima koji su u podlozi kardiovaskularnih trombotičkih rizika povezanih s diklofenakom, iako je nekoliko studija istražilo različite opcije i može se zaključiti da je neizgljedno da jedan mehanizam može objasniti rizik.

Ako se uzme u obzir da je uočen povećan kardiovaskularni rizik s diklofenakom, koji se čini sličan riziku povezanom sa selektivnim inhibitorom Cox-2, može se zaključiti da se svako smanjivanje rizika za inhibitore Cox-2 s obzirom na kardiovaskularni rizik treba, također, primijeniti na diklofenak. Stoga je PRAC preporučio dopunu informacija o lijeku za diklofenak kako bi se uključile ažurirane kontraindikacije u bolesnika s utvrđenom zastoje srčanom insuficijencijom (NYHA II-IV), ishemijskom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću. Nadalje, bolesnici s određenim faktorima kardiovaskularnog rizika (poput hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetes melitusa ili pušenja) smiju koristiti diklofenak samo nakon pažljivog razmatranja te stoga upozorenja moraju biti ažurirana kako bi obuhvaćala isto. Nadalje, opće pravilo glasi da se NSAR lijekovi moraju koristiti u najmanjim dozama tijekom najkraćeg mogućeg vremenskog razdoblja te se isto treba dosljedno primijeniti u odlomku o pozologiji u informacijama o lijeku. Uz to, preporuča se i proaktivna komunikacija ovih mjera putem neposredne komunikacije sa zdravstvenim djelatnicima (pismom zdravstvenim djelatnicima).

PRAC smatra da se preporuka za ažuriranje informacije o lijeku mora primijeniti na sve lijekove koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije), bez obzira na dozu. Ograničene su dostupne informacije o djelovanju doze. Iako podaci ukazuju da učinak na trombotički rizik, koji je povezan s uporabom diklofenaka, ovisi o dozi, i to posebice u slučaju većih doza, teško je utvrditi jasnu krajnju jačinu doze nakon koje se rizik značajno povećava. Pojedina ispitivanja prijavila su i povezanost s manjim dozama. Stoga je PRAC zaključio da se na temelju do danas dostupnih podataka kardiovaskularan trombotički rizik ne može isključiti u svim dozama diklofenaka, a posebice u bolesnika s već postojećim komorbiditetima.

Ravnoteža koristi i rizika

Napominjući prethodno navedeno, PRAC je zaključio da ravnoteža koristi i rizika za lijekove koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije) ostaje pozitivna i predmetom je dogovorenih ograničenja, upozorenja, ostalih promjena u informacijama o lijeku i dodatnih mjera za minimiziranje rizika u obliku pisma upućenog zdravstvenim djelatnicima.

Osnove preporuke PRAC-a

Budući da,

- PRAC je razmotrio postupak naveden u članku 31. Direktive 2001/83/EZ koji rezultira iz podataka za područje farmakovigilancije za lijekove koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije).
- PRAC je razmotrio ukupnost podataka dostupnih u svezi s kardiovaskularnom sigurnošću lijekova koji sadrže diklofenak, potvrđujući zaključke prethodnih kritičnih pregleda od strane CHMP-a, pisane podneske i usmena pojašnjenja od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te nadolazeće podatke nezavisnih istraživača.

- PRAC je zaključio da podaci dostupni do danas iz randomiziranih kliničkih istraživanja, opservacijskih ispitivanja i pojedinačnih epidemioloških ispitivanja, uključujući i meta analizu istih, omogućuju donošenje zaključka da je diklofenak povezan s povećanjem kardiovaskularnih rizika. Uočeno je da su ovi rizici slični rizicima povezanim sa selektivnim inhibitorima Cox-2.
- PRAC smatra da su lijekovi koji sadrže diklofenak djelotvorni za svoje odobrene indikacije.
- PRAC je zaključio da lijekovi koji sadrže diklofenak moraju biti kontraindicirani za uporabu u bolesnika s utvrđenom zastojskom srčanom insufijencijom (NYHA II-IV), ishemijskom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću kako bi zadržali povoljnu ravnotežu koristi i rizika s obzirom na trenutno dostupne sigurnosne podatke. Nadalje, bolesnici s određenim faktorima kardiovaskularnog rizika (poput hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetes melitusa ili pušenja) smiju koristiti diklofenak samo nakon pažljivog razmatranja te stoga upozorenja moraju biti ažurirana kako bi obuhvaćala isto. Nadalje, opće pravilo glasi da se NSAR lijekovi moraju koristiti u najmanjim dozama tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja te se isto treba dosljedno primijeniti u odlomku o pozologiji u informacijama o lijeku.
- PRAC je također zaključio da postoji potreba za daljnjim mjerama za smanjivanje rizika, poput informiranja zdravstvenih djelatnika. Dogovoreni su ključni elementi za neposrednu komunikaciju sa zdravstvenim djelatnicima, kao i vremenske skale za distribuciju.

PRAC je zaključio da ravnoteža koristi i rizika za lijekove koji sadrže diklofenak (sistemne formulacije) ostaje pozitivna i predmetom je dogovorenih ograničenja, upozorenja, ostalih promjena u informacijama o lijeku i dodatnih mjera za minimiziranje rizika u obliku pisma.

Slijedom navedenog i u skladu sa člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporuča izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove navedene u Dodatku I, te za koje su dopune informacija o lijeku navedene u Dodatku III preporuke.

Mišljenje CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od dana 13. lipnja 2013. godine u skladu sa člankom 107.k. (1.) i (2.) Direktive 2001/83/EZ, CMDh donio je svoje mišljenje o izmjeni odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove koji sadrže diklofenak i za koje su dopune informacija o lijeku navedene u Dodatku III.