

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Apsvarsčiusi Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. birželio 13 d. nuomonę dėl (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) sutinka su šia toliau pateikiama rekomendacija:

Vaistinių preparatų (sisteminio poveikio), kurių sudėtyje yra diklofenako, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Diklofenakas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU). Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kaip antai diklofenakas, skirti slopinti visokio stiprumo skausmui ir uždegimui, susijusiam su įvairiomis ligomis, įskaitant sąnarių ligas, ūminius raumenų ir skeleto sutrikimus ir kitus traumų sukeltus skausmingus sveikatos sutrikimus. Vaistiniai preparatai (sisteminio poveikio), kurių sudėtyje yra diklofenako, tiekiami tabletėmis, geriamosiomis kapsulėmis, į tiesiąją žarną vartojamomis žvakutėmis ir į veną arba į raumenį švirkščiamų tirpalų forma.

Anksčiau Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) peržiūrėjo epidemiologinių ir klinikinių tyrimų duomenis apie NVNU, įskaitant diklofenaką, keliamą riziką širdies ir kraujagyslių sistemai. 2006 m. prieita prie išvados, jog negalima atmesti galimybių, kad NVNU klasės vaistai šiek tiek padidina absoliučią trombozinių reiškinių riziką, ypač kai jie vartojami didelėmis dozėmis ir ilgą laiką, nors nuspręsta, kad selektyviųjų ciklooksigenazės 2 (Cox-2) inhibitorių (dar vadinamų koksibais) keliamą riziką yra didesnė, nei NVNU. Tuo metu buvo įgyvendintos su Cox-2 inhibitoriais susijusios rizikos mažinimo priemonės (į preparato informacinius dokumentus įtrauktos kontraindikacijos ir įspėjimai). Turimi duomenys (visų pirma MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) programos¹ duomenys) leido manyti, kad diklofenako keliamą arterijų trombozės reiškinių riziką yra panaši į keliamą koksibų, tačiau tvirtų išvadų nebuvo galima padaryti ir reikėjo atlikti tolesnius epidemiologinius tyrimus, siekiant surinkti papildomų duomenų.

2012 m. CHMP atliekant kitą vertinimą², apsvaistyti visi lig tol paskelbti klinikinių, stebimųjų ir epidemiologinių tyrimų metaanalizės duomenys. Aptarti Europos Komisijos pagal Septintąją bendrąją programą finansuoto mokslinių tyrimų projekto „Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo saugumas“ (angl. SOS) rezultatai; atlikus šią peržiūrą prieita prie išvados, kad su diklofenaku susiję turimi duomenys nuosekliai rodo, jog šio vaisto keliamą riziką širdies ir kraujagyslių sistemai didesnė, nei kitų NVNU ir panaši į Cox-2 inhibitorių keliamą riziką.

Nuspręsta, kad būtina atlikti naują peržiūrą – ji inicijuota siekiant išspręsti nerimą keliančius klausimus dėl diklofenako saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei įvertinti jų poveikį (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako, naudos ir rizikos santykiui. Šią peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC).

PRAC pripažino ankstesnių peržiūrų išvadas dėl diklofenako saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai. Taip pat apsvaistyti rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateikti bei atitinkami nepriklausomų tyrėjų surinkti duomenys.

PRAC priėjo prie išvados, kad diklofenakas padeda slopinti uždegimą ir skausmą. Prie pripažįstamų – su gydymu NVNU apskritai ir ypač su gydymu diklofenaku – siejamų pavojų priskiriamas sunkus poveikis virškinimo traktui, įskaitant POB (perforacijos, opos, kraujavimas), poveikis širdžiai ir inkstams, poveikis kepenims ir odos reakcijos (įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę). Informacija apie šiuos pavojus pateikiama preparato informaciniuose dokumentuose.

Dėl rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai, PRAC atkreipė dėmesį, kad pirminius pavojaus požymius, kurie nustatyti vykdant MEDAL programą, patvirtino *Trelle et al* (2011) bei *Chen ir Ashcroft* (2007) atliktos atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalizės. Stebimųjų duomenų metaanalizės ir pavieniai stebimieji tyrimai taip pat nuosekliai parodė, kad diklofenakas susijęs su panašaus lygio pavojumi, kaip ir Cox-2 inhibitoriai. Diklofenako keliamą didesnė – ir miokardo infarkto, ir išeminio insulto – rizika nustatyta ir analizuojant visose duomenų bazėse buvusius lizdinius atvejo ir kontrolės tyrimus, kurie buvo įtraukti į SOS projektą. *Schjerning Olsen et al* (2011) pateikė duomenų apie vaisto keliamą riziką pagal jo vartojimo trukmę ir nustatė, kad su diklofenaku siejama rizika visuomet labai panaši į koksibų keliamą riziką.

¹ Išsamesnę informaciją apie MEDAL programą, įskaitant jos dalis, rasite 2006 m. atliktos peržiūros vertinimo ataskaitoje, adresu http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Daugiau informacijos apie 2012 m. atliktą peržiūrą rasite procedūros vertinimo ataskaitoje, adresu http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

Rinkodaros leidimo turėtojų pateikti nauji duomenys, įskaitant naujų atvejo ir kontrolės tyrimų bei retrospektyvinių tyrimų duomenis, taip pat patvirtina, kad diklofenakas kelia didesnę riziką, nei kiti NVNU ir kad diklofenako keliamą riziką yra panaši į keliamą koksibų. *Krum et al* (2012) atliktas tyrimas – tyrimo MEDAL *post hoc* analizė – parodė, kad nėra jokių reikšmingų etorikoksibo ir diklofenako poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai skirtumų, išskyrus patvirtintą stazinių širdies nepakankamumą.

Į peržiūrą įtraukti nepriklausomų tyrėjų grupės atliktos naujos atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys. Atlikus tyrimą, kuriame išanalizuota per 600 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, prieita prie išvados, kad didelėmis dozėmis vartojamo diklofenako keliamą riziką kraujagyslėms panaši į keliamą Cox-2 inhibitorių. Vartojant koksibą arba diklofenaką, pasireiškė maždaug trečdaliu daugiau svarbių kraujagyslių reiškinių atvejų (koksibai – dažnio koeficientas (angl. *rate ratio*, RR): 1,37; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 1,14–1,66; $p=0,0009$; diklofenakas – RR: 1,41; PI: 1,12–1,78; $p=0,0036$), daugiausia dėl svarbių vainikinių arterijų reiškinių atvejų skaičiaus padidėjimo (koksibai: 1,76, 1,31–2,37; $p=0,0001$; diklofenakas: 1,70, 1,19–2,41; $p=0,0032$).

Remiantis šiuo metu turimais duomenimis, neįmanoma padaryti išvadų dėl konkrečių veikimo mechanizmų, kurie lemia diklofenako keliamą trombozės riziką širdies ir kraujagyslių sistemai, nors atliekant kelis tyrimus analizuotos įvairios galimybės ir galima teigti, jog vieno veikimo mechanizmo tikriausiai nepakaktų šiai rizikai paaiškinti.

Atsižvelgiant į tai, kad vartojant diklofenaką, kyla didesnė rizika širdies ir kraujagyslių sistemai ir ji panaši į keliamą selektyviųjų Cox-2 inhibitorių, manoma, jog bet kokia rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai mažinimo priemonė, taikoma vartojant Cox-2 inhibitorius, turėtų būti taikoma ir diklofenako atveju. Todėl PRAC rekomendavo iš dalies pakeisti diklofenako informacinius dokumentus, į juos įtraukiant atnaujintą kontraindikaciją – pacientus, kuriems diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas (II–IV klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją), išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga. Be to, pacientai, kuriems nustatyta tam tikrų su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių rizikos faktorių (kaip antai hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas ar rūkymas) diklofenaką turėtų vartoti tik gerai apsvačius gydymo šiuo vaistu poveikį, todėl įspėjimų skyrių reikėtų atnaujinti, į jį įtraukiant šią informaciją. Be kita ko, visų preparato informacinių dokumentų informacijos apie dozavimą skyriuje reikėtų nurodyti, jog reikėtų vadovautis bendra taisykle – NVNU vartoti mažiausiomis dozėmis ir kuo trumpesnę laiką. Taip pat rekomenduota imtis iniciatyvos ir išplatinti informaciją apie šias naujas priemones tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) forma.

PRAC laikėsi nuomonės, jog rekomendacija atnaujinti preparato informacinius dokumentus turėtų būti taikoma visiems (sisteminiame poveikio) vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra diklofenako, nepaisant jų dozės. Informacijos apie diklofenako poveikį pagal jo dozę yra nedaug. Nors duomenys leidžia manyti, jog su diklofenako vartojimu siejama trombozės rizika priklauso nuo dozės, ypač vartojant didesnę šio vaisto dozę, nustatyti aiškią dozės ribą, kurią viršijus ši rizika reikšmingai padidėja, sunku. Atliekant kai kuriuos tyrimus, nustatyta sąsaja ir su mažesnėmis dozėmis. Todėl remdamasis šiuo metu turimais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad vartojant bet kokią diklofenako dozę, trombozės rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai galimybės, ypač esant anksčiau diagnozuotoms gretutinėms ligoms, negalima atmesti.

Naudos ir rizikos santykis

Susipažinęs su visa pirmiau pateikta informacija, PRAC priėjo prie išvados, kad (sisteminiame poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako, naudos ir rizikos santykis tebebus teigiamas, jeigu bus taikomi apribojimai, įspėjimai, kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir papildomos rizikos mažinimo priemonės (išplatintas DHPC), dėl kurių sutarta.

PRAC rekomendacijos pagrindas

Kadangi

- PRAC apsvaustė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl (sisteminiame poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako;
- PRAC apsvaustė visus turimus duomenis, susijusius su vaistinių preparatų su diklofenaku saugumu širdies ir kraujagyslių sistemai, pripažindamas ankstesnių CHMP atliktų peržiūrų išvadas,

rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktą informaciją ir nepriklausomų tyrėjų pateiktus duomenis;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad, kalbant apie diklofenako keliamą arterijų trombozės riziką, remiantis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, stebimųjų tyrimų ir pavienių epidemiologinių tyrimų, įskaitant jų metaanalizes, duomenimis, galima padaryti išvadą, kad diklofenakas susijęs su didesne rizika širdies ir kraujagyslių sistemai. Atkreiptas dėmesys į tai, kad diklofenako keliamą riziką panaši į keliamą Cox-2 inhibitorių;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog pagal patvirtintas indikacijas vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra diklofenako, yra veiksmingi;
- PRAC priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus saugumo duomenis, norint išsaugoti teigiamą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako, naudos ir rizikos santykį, į šių vaistų kontraindikacijų sąrašą reikia įtraukti pacientus, kuriems diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas (II–IV klasė pagal NYHA klasifikaciją), išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga. Be to, pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių rizikos faktorių (hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas ir rūkymas), diklofenaką galima skirti tik gerai įvertinus šio vaisto poveikį jiems, todėl įspėjimų skyriuje reikia nurodyti šią informaciją. Be kita ko, visų preparato informacinių dokumentų informacijos apie dozavimą skyriuje reikia nurodyti, jog reikia vadovautis bendra taisykle NVNU vartoti mažiausiomis dozėmis ir kuo trumpesnę laiką;
- taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad reikia taikyti papildomas rizikos mažinimo priemones, pvz., išplatinti informaciją sveikatos priežiūros specialistams. Sutarta dėl pagrindinių tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams elementų ir jo išplatavimo terminų;

PRAC priėjo prie išvados, kad (sisteminio poveikio) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako, naudos ir rizikos santykis tebebus teigiamas, jeigu bus taikomi apribojimai, įspėjimai, kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir papildomos rizikos mažinimo priemonės (išplatintas informacinis laiškas), dėl kurių sutarta.

Todėl vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, PRAC rekomenduoja pakeisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami rekomendacijos III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.

CMD(h) nuomonė

Apsvarsčiusi PRAC 2013 m. birželio 13 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) nutarė pakeisti vaistinių preparatų su diklofenaku, kurių informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.