

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām

Zinātniskie secinājumi

Pēc *PRAC* 2013. gada 13. jūnijā izdotā ieteikuma attiecībā uz diklofenaku saturošām zālēm (sistēmiskās formas) *CMDh* piekrit turpmāk norādītajam ieteikumam.

Diklofenaku saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Diklofenaks ir nesteroids pretiekaisuma līdzeklis (NPL). NPL, piemēram, diklofenaks, ir indicēti visu to sāpju un iekaisuma mazināšanai, kas saistīti ar plaša spektra cēloņiem, tostarp artrīta gadījumā, akūtu balsta un kustību aparāta bojājumu un citos sāpju gadījumos, kuru cēlonis ir trauma. Diklofenaku saturošas zāles (sistēmiskās formas) ir pieejamas kā tabletes, kapsulas iekšķīgai lietošanai, supozitoriji lietošanai taisnajā zarnā un intravenozu vai intramuskulāru injekciju šķīdumu veidā.

Epidemioloģiskos un klīnisko pētījumu datus par NPL kardiovaskulāro risku, ietverot diklofenaku, iepriekš pārskatīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*).

2006. gadā tika secināts, ka nelielais absolūtais trombožu riska pieaugums neizslēdz NPL kā klasi, jo īpaši izmantojot tos augstās devās un ilgtermiņa terapijā, lai gan tika uzskatīts, ka augstāks risks ir selektīviem ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoriem (ko dēvē par koksibiem), salīdzinot ar NPL. Riska mazināšanas pasākumi (piemēram, kontraindikācijas un brīdinājumi šajā zāļu aprakstā) savlaicīgi tika ieviesti attiecībā uz COX-2 inhibitoriem. Pieejamie dati (jo īpaši dati no *MEDAL* programmas¹) pierādīja, ka arteriālās trombozes risks, lietojot diklofenaku, bija līdzīgs ar koksibiem, bet pārliecinošus secinājumus nevar izdarīt, turklāt ir nepieciešami epidemioloģiskie pētījumi, lai iegūtu papildu informāciju.

Citā novērtējumā², ko 2012. gadā veica *CHMP*, tika izskatīti visu pieejamo publicēto datu pierādījumi no klīnisko pētījumu un novērošanas pētījumu, kā arī epidemioloģisko pētījumu metaanalīzes. Pārskatā tika ņemti vērā "Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu drošuma" (SOS) pētījuma projekta, ko finansē Eiropas Komisija Septītās pamatprogrammas ietvaros, rezultāti, un tika secināts, ka pieejamie pierādījumi par diklofenaku nemainīgi norāda uz mazāk labvēlīgu kardiovaskulārā riska profilu, salīdzinot ar citiem NPL un līdzīgiem riskiem, kādi ir COX-2 inhibitoriem.

Tika uzskatīts, ka nepieciešama jauna pārskatīšana, ko uzsāka, lai novērstu sirds un asinsvadu drošības problēmas attiecībā uz diklofenaku un to ietekmi uz diklofenaku saturošo zāļu (sistēmiskās formas) ieguvumu un riska attiecību. Šo pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*).

PRAC atzina iepriekšējo pārskatīšanu secinājumus attiecībā uz diklofenaka kardiovaskulāro drošumu.

Tika ņemti vērā arī reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstveidā iesniegtie dati, kā arī mutiskie paskaidrojumi un attiecīgie pieejamie dati no neatkarīgiem pētniekiem.

PRAC secināja, ka diklofenaks ir efektīvs līdzeklis iekaisumu un sāpju mazināšanai. Konstatētie riski, kas saistīti ar NPL lietošanu kopumā, un jo īpaši ar diklofenaku, ietver nopietnus kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus, tostarp PUB (perforāciju, čūlu, asiņošanu), ietekmi uz sirds un nieru darbību, aknu darbību un reakcijām uz ādas (tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze). Tas attiecīgi ir atspoguļots zāļu aprakstā.

Attiecībā uz kardiovaskulāro risku *PRAC* norādīja, ka nejaušināto klīnisko pētījumu metaanalīze, ko veica *Trelle et al (2011)* un *Chen un Ashcroft (2007)* apstiprināja sākotnējos signālus no *MEDAL* programmas. Novērošanas datu metaanalīze un atsevišķi novērošanas pētījumi arī konsekventi liecināja, ka diklofenaks ir saistīts ar līdzvērtīgu riska līmeni, kāds ir arī COX-2 inhibitoriem. Palielināts diklofenaka risks attiecībā gan uz miokarda infarktu, gan išēmisku insultu bija vērojams arī SOS gadījumu kontroles pētījumos visās datubāzēs. *Schjerning Olsen et al (2011)* sniedza datus par riskiem, kas saistīti ar lietošanas ilgumu, un konstatēja, ka riski, kas saistīti ar diklofenaku, bija ļoti līdzīgi ar koksibiem saistītajiem riskiem visos laika posmos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtie jaunie pierādījumi, tostarp pierādījumi no gadījumu kontroles pētījumu jauniem gadījumiem un retrospektīva pētījuma vēlreiz apliecināja paaugstinātu diklofenaka risku, salīdzinot ar citiem NPL, un to, ka diklofenaka risks ir līdzīgs koksību izraisītajam. Pētījums, ko veica *Krum et al 2012. gadā* – *post hoc* analīze pēc *MEDAL* pētījuma – pierādīja, ka nav

¹ Lai iegūtu sīkāku informāciju par *MEDAL* programmu, tostarp tās komponentiem, lūdzu skatīt 2006. gadā veiktās pārskatīšanas novērtējuma ziņojumu: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Lai iegūtu vairāk informācijas par 2012. gadā veikto pārskatīšanu, lūdzu, skatīt procedūras novērtējuma ziņojumu: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf.

būtiskas ietekmes atšķirības starp etorikoksibu un diklofenaku saistībā ar sirds un asinsvadu notikumiem, izņemot apstiprinātu sastrēguma sirds mazspēju.

Šajā pārskatā tika iekļauti pierādījumi no neatkarīgas pētniecības grupas veiktu nejaušināto klīnisko pētījumu metaanalīzes. Pētījumā, kurā tika izvērtēti vairāk nekā 600 nejaušinātie klīniskie pētījumi, secināts, ka augstas devas diklofenaka lietošanas nelabvēlīgais risks uz asinsvadiem ir salīdzināms ar COX-2 inhibitoriem. Vaskulāro notikumu biežums palielinājās par aptuveni trešdaļu, lietojot koksibus (biežuma attiecība [RR] 1,37, 95 % ticamības intervāls [TI] 1,14-1,66, $p = 0,0009$) un lietojot diklofenaku (1,41, 1,12-1,78, $p = 0,0036$), galvenokārt saistībā ar palielinātu lielāko koronāro notikumu biežumu (koksibi: 1,76, 1,31-2,37, $p = 0,0001$; diklofenaks: 1,70, 1,19-2,41, $p = 0,0032$).

Pašlaik pieejamie dati neļauj izdarīt secinājumus par konkrētiem mehānismiem, kas ir sirds un asinsvadu trombozes riska pamatā, lietojot diklofenaku, lai gan vairākos pētījumos tika izvērtētas dažādas versijas, un var atzīmēt, ka viens atsevišķs mehānisms diez vai varētu izskaidrot šo risku.

Ņemot vērā, ka saistībā ar diklofenaka lietošanu ir novērots paaugstināts kardiovaskulārais risks, un tas šķiet līdzīgs selektīvu COX-2 inhibitoru izraisītajam, var secināt, ka jebkuri COX-2 inhibitoru riska mazināšanas pasākumi attiecībā uz kardiovaskulāro risku būtu jāattiecinā arī uz diklofenaku. Tādēļ PRAC ieteica veikt izmaiņas diklofenaka zāļu aprakstā, iekļaujot lietošanas kontraindikāciju pacientiem ar diagnosticētu sastrēguma sirds mazspēju (NYHA II-IV), sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību. Turklāt pacientiem ar noteiktiem kardiovaskulārā riska faktoriem (piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu vai smēķēšanu) diklofenaks būtu jālieto, veicot rūpīgu izvērtēšanu, tāpēc jāveic izmaiņas brīdinājumos, kas to atspoguļotu. Turklāt vispārējais noteikums, ka NPL jālieto mazākās devās un īsāku laika posmu, iespējams, jāiekļauj zāļu apraksta apakšpunktos par devām. Turklāt proaktīva komunikācija par šiem jaunajiem pasākumiem ir ieteicama, izstrādājot "Paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem" (DHPC).

PRAC uzskatīja, ka, ieteicamās izmaiņas zāļu aprakstā būtu jāpiemēro visām zālēm, kas satur diklofenaku (sistēmiskās formas), neatkarīgi no devas. Pieejamā informācija par diklofenaka devas nozīmi ir ierobežota. Lai gan dati liecina, ka, lietojot diklofenaku, devas lielumam ir ietekme uz trombu veidošanās risku, jo īpaši lietojot lielas devas, tomēr ir grūti noteikt skaidru robeždevu, virs kuras riski ievērojami palielinās. Dažos pētījumos pierādīta arī saistība ar mazākām devām. Tāpēc, ņemot vērā līdz šim pieejamos datus, PRAC secināja, ka sirds un asinsvadu trombozes risku nevar izslēgt, lietojot jebkādu diklofenaka devu, jo īpaši pacientiem, kuriem ir dažādas papildu slimības.

Ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība diklofenaku saturošām zālēm (sistēmiskie preparāti) joprojām ir pozitīva, ievērojot apstiprinātos ierobežojumus, brīdinājumus, citas izmaiņas zāļu aprakstā, kā arī veicot papildu riska mazināšanas pasākumus "Paziņojuma veselības aprūpes speciālistiem" (DHPC) veidā.

PRAC ieteikuma pamatojums

Ņemot vērā, ka:

- PRAC izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu diklofenaku saturošām zālēm (sistēmiskās formas), pamatojoties uz farmakovigilances informāciju;
- PRAC pārskatīja visus pieejamos datus saistībā ar diklofenaku saturošo zāļu lietošanas drošumu attiecībā uz sirds un asinsvadu sistēmu, ņemot vērā CHMP iepriekšējo pārskatīšanu secinājumus, reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegto informāciju un mutisko paskaidrojumu, kā arī jauno informāciju no neatkarīgiem pētniekiem;
- PRAC uzskatīja, ka attiecībā uz diklofenaka arteriālas trombozes risku, līdz šim pieejamie dati no nejaušinātajiem klīniskajiem pētījumiem, novērošanas pētījumiem un atsevišķiem epidemioloģiskiem pētījumiem, tostarp to metaanalīzes, ļauj secināt, ka diklofenaka lietošana ir saistīta ar palielinātu kardiovaskulāro risku. Tika konstatēts, ka tas ir līdzīgs selektīvu COX-2 inhibitoru izraisītajam riskam;
- PRAC uzskatīja, ka diklofenaku saturošas zāles apstiprinātajās indikācijās ir efektīvas;
- PRAC secināja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos drošuma datus, lai uzturētu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību, diklofenaku saturošas zāles ir kontraindicētas pacientiem ar

diagnosticētu sastrēguma sirds mazspēju (NYHA II-IV), sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai smadzeņu asinsvadu slimību. Turklāt pacientiem ar noteiktiem kardiovaskulārā riska faktoriem (hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu un smēķēšanu) diklofenaks jālieto tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas, tādēļ jāveic izmaiņas brīdinājumos, kuros tas tiek atspoguļots. Turklāt vispārējā noteikuma izmaiņas, ka NPL jālieto mazākās devās iespējami īsāku laiku, būtu jāveic zāļu apraksta apakšpunktos par devām;

- *PRAC* arī secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija veselības aprūpes speciālistiem. Tika apstiprināti paziņojuma veselības aprūpes speciālistiem galvenie elementi un laiks, kādā tas jāizplata.

PRAC secināja, ka diklofenaku saturošo zāļu (sistēmiskās formas) ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ievērojot apstiprinātos ierobežojumus, kontrindikācijas, brīdinājumus, citas izmaiņas zāļu aprakstā un papildu riska mazināšanas pasākumu paziņojuma veidā.

Tādējādi saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *PRAC* iesaka veikt izmaiņas visu I pielikumā minēto zāļu, kuru zāļu apraksta atbilstošie grozījumi ir iekļauti ieteikuma III pielikumā, reģistrācijas apliecībās.

***CMDh* viedoklis**

Pēc *PRAC* 2013. gada 13. jūnija ieteikuma izskatīšanas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 1. un 2. punktu *CMDh* vienojās par viedokli attiecībā uz diklofenaku saturošu zāļu, kuru zāļu apraksta atbilstošie grozījumi ir iekļauti III pielikumā, reģistrācijas apliecību izmaiņām.