

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata t-13 ta' Ġunju 2013 fir-rigward ta' prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici), jaqbel mar-rakkomandazzjoni fiha kif iddikjarat hawn taht:

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici) (ara Anness I)

Diclofenac huwa mediċina anti-infjammatorja mhux sterojdi (NSAID). NSAIDs, bħal diclofenac, huma ndikati għas-solliev tal-grad i kollha ta' uġiġh u infjammazzjoni assoċjati ma' firxa wiesgħa ta' kundizzjonijiet, inkluż kundizzjonijiet tal-artrite, disturbi muskuloskeletalri akuti u kundizzjonijiet oħra bl-uġiġh li jirriżultaw minn trawma. Prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici) huma disponibbli bħala pilloli, kapsuli għall-ġħoti orali, suppożitorji għall-ġħoti ġor-rektum u soluzzjonijiet għal injezzjoni ġol-vina jew fil-muskolu.

Dejta epidemjoloġika u minn provi kliniċi dwar ir-riskji kardjovaskulari ta' NSAIDs, inkluż diclofenac, kienet ġiet preċedentement riveduta mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Fl-2006 ġie konkluz li ma setgħetx tiġi eskluża żieda żgħira fir-riskju assolut ta' avvenimenti trombotiċi għall-NSAIDs bħala klassi, speċjalment meta jintużaw f'dozi għoljin u għal terapija fit-tul, għalkemm ir-riskju kien ikkunsidrat oġġla għall-inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (Cox-2) (magħrufa wkoll bħala coxibs) meta mqabbla ma' NSAIDs. Miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji (fil-forma ta' kontraindikazzjonijiet u twissijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott) dak iż-żmien ġew implimentati għall-inibituri ta' COX-2. Id-dejta disponibbli (b'mod partikolari dejta mill-programm MEDAL¹) issuggeriet li r-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali b'diclofenac kien simili bħal dak għal coxibs, iżda ma setgħux jingibdu konkluzjonijiet sodi u kien hemm il-ħtieġa ta' studji epidemjoloġiċi ulterjuri biex tinkiseb dejta addizzjonali.

Evalwazzjoni oħra mwettġa mis-CHMP fl-2012² ikkunsidrat l-evidenza kollha ppubblikata disponibbli sa issa minn meta-analiżi ta' provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni, u wkoll studji epidemjoloġiċi. Ir-riżultati tal-proġett ta' riċerka dwar is-'sigurtà ta' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi' (SOS) iffinanzjat mill-Kummissjoni Ewropea taht is-Seba' Programm Qafas kienu kkunsidrati fir-reviżjoni li kkonkludiet li l-evidenza disponibbli dwar diclofenac dehret li konsistentement tindika profil tar-riskju kardjovaskulari anqas favorevoli meta mqabbel ma' NSAIDs oħra, u riskji simili bħal dawk ta' inibituri ta' Cox-2.

Reviżjoni ġdida kienet ikkunsidrata meħtieġa u nbdiat biex jiġi indirizzat it-tħassib dwar is-'sigurtà kardjovaskulari għal diclofenac u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici). Din ir-reviżjoni kienet immexxija mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC).

Il-PRAC irrikonoxxa l-konkluzjonijiet tar-reviżjonijiet preċedenti fir-rigward tas-'sigurtà kardjovaskulari ta' diclofenac. Id-dejta pprovdata mill-MAHs bil-miktub u waqt spjegazzjoni orali u dejta rilevanti magħmula disponibbli minn riċerkaturi indipendenti kienet ukoll ikkunsidrata.

Il-PRAC ikkonkluda li diclofenac huwa effettiv fit-tnaqqis tal-infjammazzjoni u l-uġiġh. Riskji rikonoxxuti assoċjati mal-kura b'NSAID b'mod ġenerali, u b'mod partikolari b'kura b'diclofenac, jinkludu effetti gastrointestinali serji li jinkludu PUB (perforazzjoni, ulcera, fsada), effetti kardjo-renali, effetti epatici u reazzjonijiet tal-ġilda (inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika). Dawn huma riflessi b'mod xieraq fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Fir-rigward tar-riskji kardjovaskulari, il-PRAC innota li s-sinjal inizjali mill-programm MEDAL kien ikkonfermat mill-meta-analiżi ta' provi kliniċi każwali li saret minn *Trelle et al* (2011) u *Chen and Ashcroft* (2007). Meta-analiżi ta' dejta ta' osservazzjoni u studji individwali ta' osservazzjoni ndikaw ukoll b'mod konsistenti li diclofenac huwa assoċjat ma' livell simili ta' riskju bħall-inibituri ta' COX-2. Żieda fir-riskju b'diclofenac kienet osservata wkoll fl-istudju ta' kontroll b'każijiet *nested* ta' SOS fid-dejtabejżis kollha u kemm għal infart mijokardijaku kif ukoll puplesija iskemika. *Schjerning Olsen et al* (2011) ipprovdeu dejta dwar ir-riskji fir-rigward tat-tul tal-esponiment u sabu li r-riskji assoċjati ma' diclofenac kienu simili ħafna għal dawk ta' coxibs fil-punti kollha fiż-żmien.

¹ Għal aktar dettalji dwar il-programm MEDAL, inkluż il-komponenti tiegħu, jekk jogħġbok irreferi għar-rapport ta' valutazzjoni għar-reviżjoni li saret fl-2006 fuq http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Għal aktar informazzjoni dwar ir-reviżjoni li saret fl-2012, jekk jogħġbok irreferi għar-rapport ta' valutazzjoni għall-proċedura fuq http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

L-evidenza l-ġdida pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inkluż evidenza minn studji ġodda ta' kontroll fuq każijiet, u minn studji retrospettivi żżid mal-evidenza ta' riskju akbar b'diclofenac meta mqabbel ma' NSAIDs oħra u li r-riskju b'diclofenac huwa simili għal dak ta' coxibs. L-istudju minn *Krum et al 2012*, analiżi *post hoc* tal-prova MEDAL, wera li ma kien hemm l-ebda effett differenzjali sinifikanti bejn etoricoxib u diclofenac fir-rigward ta' avvenimenti kardjovaskulari, hlief għal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ikkonfermata.

Evidenza disponibbli minn meta-analiżi ġdida ta' provi kliniċi każwali li saru minn grupp indipendenti ta' riċerka kienet inkluża fir-reviżjoni. L-istudju, li ħares lejn aktar minn 600 prova klinika każwali, ikkonkluda li r-riskji vaskulari ta' diclofenac f'doża għolja huma komparabbli ma' inibituri ta' Cox-2. L-avvenimenti vaskulari maġġuri kienu żdiedu b'madwar terz b'coxib (proporzjon tar-rata [RR] ta' 1.37, intervall ta' fiduċja ta' 95% [CI] 1.14-1.66; p=0.0009) jew b'diclofenac (1.41, 1.12-1.78; p=0.0036), l-aktar minħabba żieda f'avvenimenti koronarji maġġuri (coxibs: 1.76, 1.31-2.37; p=0.0001; diclofenac: 1.70, 1.19-2.41; p=0.0032).

Id-dejta attwalment disponibbli ma tippermettix konkluzjoni dwar il-mekkaniżmi speċifiċi sottostanti għar-riskji trombotiċi kardjovaskulari ta' diclofenac, għalkemm diversi studji esploraw alternattivi differenti u jista' jiġi nnotat li huwa improbabbli li mekkaniżmu uniku sejjer jispjega r-riskju.

Meta jitqies li għet osservata żieda fir-riskju kardjovaskulari b'diclofenac, u din tidher simili għal dik ta' inibituri selettivi ta' COX-2, għalhekk isegwi likull minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ għal inibituri ta' COX-2 fir-rigward ta' riskju kardjovaskulari għandhom japplikaw ukoll għal diclofenac. Il-PRAC għalhekk jirrakkomanda emenda lill-informazzjoni dwar il-prodott għal diclofenac sabiex tiġi nkluzja kontraindikazzjoni aġġornata f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb stabbilita (NYHA II-IV), mard iskemiku tal-qalb, mard arterjali periferali u/jew mard ċerebrovaskulari. Barra minn hekk, pazjenti b'ċerti fatturi ta' riskju kardjovaskulari (bħal ipertensjoni, iperlipidemija, dijabete mellitus jew tipjip) għandhom jużaw diclofenac biss wara kunsiderazzjoni bir-reqqa u għalhekk it-twissijiet għandhom ukoll jiġu aġġornati biex jirriflettu dan. Barra minn hekk, ir-regola ġenerali li NSAIDs għandhom jintużaw fl-anqas doża għall-anqas tul ta' żmien possibbli għandha tiġi implimentata b'mod konsistenti fis-sezzjoni tal-pożoloġija tal-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, għet rrakkomandata komunikazzjoni proattiva ta' dawn il-miżuri l-ġodda permezz ta' komunikazzjoni diretta lill-professjonali tal-kura tas-saħħa (DHPC).

Il-PRAC ikkunsidra li r-rakkomandazzjoni għal aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott għandha tkun applikabbli għall-prodotti mediċinali kollha li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici), irrispettivament mid-doża. L-informazzjoni disponibbli dwar l-effett tad-doża ta' diclofenac hija limitata. Għalkemm id-dejta tindika effett dipendenti fuq id-doża dwar ir-riskju trombotiku assoċjat mal-użu ta' diclofenac, b'mod partikolari f'doża għolja, hija diffiċli li tiġi stabbilita doża ċara li oġġla minnha r-riskji jiżdiedu b'mod sinifikanti. Xi studji jirrapportaw ukoll assoċjazzjoni b'doži aktar baxxi. Abbażi tad-dejta disponibbli sal-lum, il-PRAC għalhekk ikkonkluda li r-riskju trombotiku kardjovaskulari ma jistax jiġi eskluż bid-doži kollha ta' diclofenac, speċjalment f'pazjenti b'komorboditajiet pre-eżistenti.

Bilanċ tal-benefiċċju/riskju

Wara li nnota dan kollu ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici) jibqa' favorevoli soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji maqbuli, fil-forma ta' ittra DHPC.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakovigilanza, għal prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici).
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli fir-rigward tas-sigurtà kardjovaskulari ta' prodotti mediċinali li fihom diclofenac, filwaqt li jirrikonoxxi l-konkluzjonijiet minn reviżjonijiet preċedenti mis-CHMP, is-sottomissjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u waqt spjegazzjoni orali, u dejta emergenti minn riċerkaturi indipendenti.
- Il-PRAC ikkunsidra li fir-rigward tar-riskji trombotiċi arterjali ta' diclofenac, id-dejta disponibbli sal-lum minn provi kliniċi każwali, studji ta' osservazzjoni u studji epidemjoloġiċi individwali, inkluż il-

meta-analiżi tagħhom, tippermetti l-konklużjoni li diclofenac huwa assoċjat ma' zieda fir-riskji kardjovaskulari. Ġie osservat li dawn huma simili għal daww ta' inibituri selettivi ta' COX-2.

- II-PRAC ikkunsidra li prodotti mediċinali li fihom diclofenac huma effettivi fl-indikazzjonijiet approvati tagħhom.
- II-PRAC ikkonkluda li fid-dawl tad-dejta tas-sigurtà attwalment disponibbli sabiex jinżamm benefiċċju/riskju favorevoli, prodotti mediċinali li fihom diclofenac għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb stabbilita (NYHA II-IV), mard iskemiku tal-qalb, mard arterjali periferali u/jew mard ċerebrovaskulari. Barra minn hekk, pazjenti b'ċerti fatturi ta' riskju kardjovaskulari (ipertensjoni, iperlipidemija, dijabete mellitus, u tipjip) għandhom jużaw diclofenac biss wara kunsiderazzjoni bir-reqqa u għalhekk it-twissijiet għandhom jiġu aġġornati biex jirriflettu dan. Barra minn hekk, ir-regola ġenerali li NSAIDs għandhom jintużaw fl-anqas doża għall-inqas tul ta' żmien possibbli għandha tiġi implimentata b'mod konsistenti fis-sezzjoni tal-pożoloġija tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- II-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm il-ħtieġa ta' miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji bħal informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. L-elementi ewlenin għal komunikazzjoni diretta għall-professjonist tal-kura tas-saħħa ġew maqbula, flimkien ma' distribuzzjoni fil-ħin.

II-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal prodotti mediċinali li fihom diclofenac (formulazzjonijiet sistemici) jibqa' favorevoli soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji maqbula, fil-forma ta' ittra ta' komunikazzjoni.

Għalhekk skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I u li għalihom l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni.

Požizzjoni tas-CMDh

II-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata t-13 ta' Ġunju 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, lahaq pożizzjoni dwar il-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom diclofenac li għalihom l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness III.