

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das  
Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

O CMDh, tendo em conta a recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) de 13 de junho de 2013, relativa aos medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas), concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

### Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas) (ver Anexo I)

O diclofenac é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE). Os AINE, como o diclofenac, estão indicados para o alívio de todos os graus de dor e inflamação associados a uma vasta gama de patologias, incluindo doenças artríticas, patologias musculoesqueléticas agudas e outros estados dolorosos resultantes de traumatismos. Os medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas) estão disponíveis sob a forma de comprimidos, cápsulas para administração por via oral, supositórios para administração por via retal e soluções injetáveis por via intravenosa ou intramuscular.

Os dados de ensaios clínicos e epidemiológicos relativos aos riscos cardiovasculares dos AINE, incluindo o diclofenac, foram previamente revistos pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

Em 2006, concluiu-se não ser possível excluir um pequeno aumento do risco absoluto de acontecimentos trombóticos relativamente aos AINE enquanto classe, sobretudo quando utilizados em doses elevadas e no tratamento de longo prazo, apesar de o risco ter sido considerado mais alto com os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (Cox-2) (também conhecidos por coxibs) do que com os AINE. Nessa altura, foram implementadas medidas de minimização dos riscos (sob a forma de contra-indicações e advertências na informação do medicamento) para os inibidores da Cox-2. Os dados disponíveis (sobretudo os dados do programa MEDAL<sup>1</sup>) sugeriam que o risco de acontecimentos trombóticos arteriais com o diclofenac era semelhante ao dos coxibs, embora não tivesse sido possível chegar a conclusões sólidas, sendo necessários mais estudos epidemiológicos para a obtenção de dados adicionais.

Uma outra avaliação realizada pelo CHMP em 2012<sup>2</sup> teve em conta todas as evidências publicadas disponíveis até à data obtidas numa meta-análise dos ensaios clínicos e estudos observacionais, bem como de estudos epidemiológicos. Os resultados do projeto de investigação “segurança dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides” (SOS) financiado pela Comissão Europeia ao abrigo do 7.º programa-quadro foram tidos em conta no âmbito da revisão que concluiu que as evidências disponíveis relativas ao diclofenac pareciam apontar de forma consistente para um perfil de risco cardiovascular menos favorável em comparação com outros AINE, e para riscos semelhantes aos dos inibidores da Cox-2.

Considerou-se necessária uma nova revisão, a qual foi iniciada para abordar as preocupações de segurança cardiovascular relativas ao diclofenac e o seu impacto na relação risco-benefício dos medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas). Esta revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

O PRAC reconheceu as conclusões das revisões anteriores relativamente à segurança cardiovascular do diclofenac. Foram igualmente tidos em conta os dados fornecidos pelos titulares das AIM por escrito e no decorrer de uma explicação oral, além de dados relevantes disponibilizados por investigadores independentes.

O PRAC concluiu que o diclofenac é eficaz na redução da inflamação e da dor. Os riscos reconhecidos associados ao tratamento com AINE em geral, e ao tratamento com diclofenac em particular, incluem efeitos gastrointestinais graves, incluindo perfuração, úlcera e hemorragia, efeitos cardiorrenais, efeitos hepáticos e reações cutâneas (incluindo síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica). Estes são referidos de forma adequada na informação do medicamento.

No que diz respeito aos riscos cardiovasculares, o PRAC registou que o sinal inicial do programa MEDAL foi confirmado pelas meta-análises de ensaios clínicos aleatorizados realizados por *Trelle et al* (2011) e por *Chen e Ashcroft* (2007). As meta-análises dos dados observacionais e os estudos observacionais individuais também indicaram de forma consistente que o diclofenac está associado a um nível de risco semelhante ao observado com os inibidores da Cox-2. Observou-se igualmente um risco aumentado

<sup>1</sup> Para mais detalhes sobre o programa MEDAL, incluindo os seus componentes, consulte o relatório de avaliação relativo ao procedimento realizado em 2006 em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf).

<sup>2</sup> Para mais informações sobre a revisão realizada em 2012, consulte o relatório de avaliação relativo ao procedimento em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)

com o diclofenac nos estudos de caso-controlo SOS, em todas as bases de dados, relativamente ao enfarte do miocárdio e ao AVC isquémico. *Schjerning Olsen et al* (2011) forneceram dados sobre os riscos relacionados com a duração da exposição e constataram que os riscos associados ao diclofenac foram muito semelhantes aos observados com os coxibs em todos os pontos temporais.

As novas evidências fornecidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, incluindo evidências de novos estudos de caso-controlo e estudos retrospectivos, vêm juntar-se às evidências de um risco aumentado com o diclofenac, em comparação com outros AINE, e às evidências de que o risco com o diclofenac é semelhante ao dos coxibs. O estudo da autoria de *Krum et al* 2012, uma revisão *pós-hoc* do ensaio MEDAL, demonstrou não existir um efeito diferencial significativo entre o etoricoxib e o diclofenac em termos de acontecimentos cardiovasculares, à exceção da insuficiência cardíaca congestiva confirmada.

Foram incluídas na revisão evidências disponibilizadas por uma nova meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados realizada por um grupo de investigação independente. O estudo, que analisou mais de 600 ensaios clínicos aleatorizados, concluiu que os riscos vasculares do diclofenac de dose alta são comparáveis aos dos inibidores da Cox-2. Os principais acontecimentos vasculares aumentaram cerca de um terço com um coxib (risco relativo [RR] de 1,37, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,14-1,66; p=0,0009) e com diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), essencialmente devido a um aumento dos principais acontecimentos coronários (coxibs: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032).

Apesar de vários estudos terem explorado diferentes opções, os dados atualmente disponíveis não permitem tirar qualquer conclusão quanto aos mecanismos específicos subjacentes aos riscos cardiovasculares trombóticos do diclofenac e pode concluir-se que é improvável que um único mecanismo explique o risco.

Na medida em que se observou um risco cardiovascular aumentado com o diclofenac, que parece ser semelhante ao dos inibidores seletivos da Cox-2, qualquer minimização dos riscos implementada para os inibidores da Cox-2 relativamente ao risco cardiovascular deverá aplicar-se igualmente ao diclofenac. Consequentemente, o PRAC recomendou uma alteração da informação do medicamento relativa ao diclofenac, no sentido de incluir uma contra-indicação atualizada referente aos doentes com insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA, classe II-IV), doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular. Além disso, os doentes com determinados fatores de risco cardiovasculares (como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus ou hábitos tabágicos) só devem utilizar diclofenac após uma avaliação cuidadosa e, por conseguinte, as advertências devem também ser atualizadas de forma a refletirem esse facto. Mais ainda, a regra geral de que os AINE devem ser utilizados com a menor dose e a menor duração possível deve ser implementada de forma consistente na secção de posologia da informação do medicamento. Além disso, foi recomendada uma comunicação pró-ativa destas novas medidas através de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC).

O PRAC considerou que a recomendação relativa à atualização da informação do medicamento deve aplicar-se a todos os medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas), independentemente da dose. As informações disponíveis sobre o efeito da dose do diclofenac são limitadas. Embora os dados apontem para um efeito dependente da dose a nível do risco trombótico associado ao uso do diclofenac, sobretudo com doses altas, é difícil estabelecer uma dose de *cutoff* clara acima da qual os riscos aumentam de forma significativa. Alguns estudos referem também uma associação com doses mais baixas. Por conseguinte, com base nos dados disponíveis até à data, o PRAC concluiu não ser possível excluir o risco cardiovascular trombótico com todas as doses do diclofenac, sobretudo nos doentes com comorbilidades preexistentes.

### **Relação risco-benefício**

Tendo em conta todas as informações acima referidas, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas) continua a ser favorável, sujeita às restrições, advertências, outras alterações à informação do medicamento e medidas de minimização dos riscos adicionais acordadas, sob a forma de uma carta de DHPC.

## Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas).
- O PRAC teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relativamente à segurança cardiovascular dos medicamentos contendo diclofenac, reconhecendo as conclusões de revisões anteriores realizadas pelo CHMP, os argumentos apresentados pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado por escrito e no decorrer de uma explicação oral e os dados emergentes de investigadores independentes.
- O PRAC considerou que, no que se refere aos riscos trombóticos arteriais do diclofenac, os dados disponíveis até à data derivados de ensaios clínicos aleatorizados, estudos observacionais e estudos epidemiológicos individuais, incluindo meta-análises dos mesmos, permitem concluir que o diclofenac está associado a riscos cardiovasculares aumentados. Observou-se que estes são semelhantes aos dos inibidores seletivos da Cox-2.
- O PRAC considerou que os medicamentos contendo diclofenac são eficazes nas indicações aprovadas.
- O PRAC concluiu que, considerando os dados de segurança atualmente disponíveis e de modo a manter uma relação risco-benefício favorável, os medicamentos contendo diclofenac devem ser contraindicados nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA, classe II-IV), doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular. Além disso, os doentes com determinados fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hábitos tabágicos) só devem utilizar diclofenac após uma avaliação cuidadosa e, por conseguinte, as advertências devem ser atualizadas de forma a refletirem esse facto. Mais ainda, a regra geral de que os AINE devem ser utilizados com a menor dose e a menor duração possível deve ser implementada de forma consistente na secção de posologia da informação do medicamento.
- O PRAC também concluiu serem necessárias medidas de minimização dos riscos adicionais, como informações destinadas aos profissionais de saúde. Foram acordados os elementos-chave para uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde, bem como os prazos para a distribuição.

O PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo diclofenac (formulações sistémicas) continua a ser favorável, sujeita às restrições, advertências, outras alterações à informação do medicamento e medidas de minimização dos riscos adicionais acordadas, sob a forma de uma carta de comunicação.

Por conseguinte, nos termos dos artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III da recomendação.

## Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC de 13 de junho de 2013 e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo diclofenac, relativamente aos quais as alterações à informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III.