

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na  
trh**

## Vedecké závery

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC z 13. júna 2013 v súvislosti s liekmi obsahujúcimi diklofenak (systémové zmesi) súhlasí s odporúčaním, ktoré je uvedené ďalej.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich diklofenak (systémové zmesi)** (pozri prílohu I)

Diklofenak je nesteroidný protizápalový liek (NSAID). Nesteroidné protizápalové lieky, ako sú diklofenak, sú indikované na úľavu od všetkých stupňov bolestí a zápalov spojených s radom chorôb vrátane artritídy, akútnych porúch pohybového aparátu a ostatných bolestivých stavov spôsobených traumou. Lieky obsahujúce diklofenak (systémové zmesi) sú dostupné vo forme tabliet, kapsúl na perorálne podávanie, čapíkov na rektálne podávanie a roztokov na intravenózne alebo intramuskulárne injekčné podanie.

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) predtým preskúmal údaje z epidemiologických a klinických štúdií o kardiovaskulárnych rizikách nesteroidných protizápalových liekov vrátane diklofenaku.

V roku 2006 sa dospelo k záveru, že malé zvýšenie absolútneho rizika trombotických príhod by sa v prípade nesteroidných protizápalových liekov nemalo vylúčiť ako trieda, najmä ak sa používajú vo vysokých dávkach pri dlhodobej liečbe, aj keď sa usúdilo, že toto riziko je vyššie v prípade selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (Cox-2) (známych aj ako koxiby) v porovnaní s nesteroidnými protizápalovými liekmi. V tom čase boli pre inhibítory Cox-2 zavedené opatrenia na minimalizáciu rizík (vo forme kontraindikácií a upozornení v informácii o lieku). Z dostupných údajov (najmä údajov z programu MEDAL<sup>1</sup>) vyplýva, že riziko arteriálnych trombotických príhod s diklofenakom bolo podobné ako v prípade koxibov, nebolo však možné vyvodiť jednoznačné závery a na získanie doplňujúcich informácií boli potrebné ďalšie epidemiologické štúdie.

V ďalšom hodnotení, ktoré výbor CHMP vykonal v roku 2012<sup>2</sup>, sa zohľadnili všetky dostupné dôkazy z metaanalýzy klinických skúšaní a pozorovacích štúdií, ktoré boli doteraz uverejnené, ako aj z epidemiologických štúdií. Pri tomto preskúmaní sa posúdili výsledky výskumného projektu zameraného na bezpečnosť nesteroidných protizápalových liekov (SOS), ktorý financovala Európska komisia v rámci siedmeho rámcového programu, pričom sa dospelo k záveru, že dostupné dôkazy týkajúce sa diklofenaku pravdepodobne konzistentne poukazujú na menej priaznivý kardiovaskulárny rizikový profil v porovnaní s ostatnými nesteroidnými protizápalovými liekmi, a podobné riziká, ako sú riziká týkajúce sa inhibítorov Cox-2.

Nové preskúmanie sa považovalo za potrebné a bolo iniciované s cieľom odstrániť obavy týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti pre diklofenak a ich vplyvu na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich diklofenak (systémové zmesi). Toto preskúmanie uskutočnil Výbor pre posudzovanie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC).

Výbor PRAC uznal závery predchádzajúcich preskúmaní týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti diklofenaku. Zohľadnili sa aj údaje získané od držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh v písomnej podobe a pri ústnom vysvetlení, a relevantné údaje, ktoré poskytli nezávislí výskumní pracovníci.

Výbor PRAC dospel k záveru, že diklofenak je účinný pri znižovaní zápalov a bolestí. Medzi bežné riziká spojené s liečbou pomocou nesteroidného protizápalového lieku vo všeobecnosti, a konkrétne pomocou diklofenaku, patria závažné gastrointestinálne účinky vrátane PUB (perforácie, vredu, krvácania), kardiorenálne účinky, účinky na pečeň a kožné reakcie (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy). Tieto riziká sú primerane zohľadnené v informáciách o lieku.

Pokiaľ ide o kardiovaskulárne riziká, výbor PRAC poznamenal, že pôvodný podnet na základe programu MEDAL potvrdili metaanalýzy randomizovaných klinických skúšaní, ktoré vykonali *Trelle a kol.* (2011) a *Chen a Ashcroft* (2007). Metaanalýzy údajov získaných pozorovaním a jednotlivé pozorovacie štúdie takisto zhodne preukázali, že diklofenak je spojený s podobnou mierou rizika ako inhibítory Cox-2. Zvýšené riziko diklofenaku bolo pozorované v súvisiacich prípadoch kontrolných štúdií projektu SOS vo všetkých databázach a v prípade infarktu myokardu a ischemickej cievej mozgovej príhody. *Schjerning Olsen a kol.* (2011) poskytli údaje o rizikách súvisiacich s dĺžkou expozície a dospeli k záveru, že riziká spojené s diklofenakom boli vo všetkých časových bodoch veľmi podobné rizikám koxibov.

<sup>1</sup> Viac informácií o programe MEDAL vrátane jeho zložiek sa nachádza v hodnotiacej správe pre preskúmanie, ktoré sa uskutočnilo v roku 2006, na [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> Viac informácií o preskúmaní, ktoré sa uskutočnilo v roku 2012, sa nachádza v hodnotiacej správe pre tento postup na [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)

Nové dôkazy, ktoré poskytli držiteľia povolení na uvedenie na trh vrátane dôkazov z nových kontrolných prípadových štúdií a retrospektívnych štúdií, prispievajú k dôkazom o zvýšenom riziku diklofenaku v porovnaní s ostatnými nesteroidnými protizápalovými liekmi a k tvrdeniu, že riziko súvisiace s diklofenakom je podobné riziku koxibov. Štúdiá, ktorú realizoval *Krum a kol.* v roku 2012, post hoc analýza skúšky programu MEDAL preukázala, že medzi etorikoxibom a diklofenakom neexistuje žiadny významný diferenciálny účinok, pokiaľ ide o kardiovaskulárne príhody, s výnimkou potvrdeného kongestívneho srdcového zlyhania.

Dôkazy získané z nových metaanalýz randomizovaných klinických skúšaní, ktoré vykonala nezávislá skupina vedeckých pracovníkov, boli zahrnuté do preskúmania. V štúdií, v ktorej sa skúmalo viac ako 600 randomizovaných klinických skúšaní, sa dospelo k záveru, že cieвне riziká vysokej dávky diklofenaku sú porovnateľné s rizikami inhibítorov Cox-2. Hlavné cieвне príhody sa pri koxiboch (miera výskytu [MV] 1,37, 95 % interval spoľahlivosti [IS] 1,14 – 1,66;  $p=0,0009$ ) alebo diklofenaku (1,41, 1,12 – 1,78;  $p=0,0036$ ) zvýšili približne o jednu tretinu, najmä z dôvodu zvýšenia vážnych srdcových príhod (koxiby: 1,76, 1,31 – 2,37;  $p=0,0001$ ; diklofenak: 1,70, 1,19 – 2,41;  $p=0,0032$ ).

Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, neumožňujú dospieť k záveru o konkrétnych mechanizmoch predmetných kardiovaskulárnych trombotických rizík diklofenaku, aj keď sa v niekoľkých štúdiách skúmali rôzne možnosti, pričom možno poznamenať, že je nepravdepodobné, že toto riziko by sa vysvetlilo pomocou jedného mechanizmu.

Vzhľadom na skutočnosť, že sa v prípade diklofenaku zistilo zvýšené kardiovaskulárne riziko a zdá sa, že je podobné riziku selektívnych inhibítorov Cox-2, je logické, aby sa každá minimalizácia rizika uplatnená pri inhibítoroch Cox-2 so zreteľom na kardiovaskulárne riziko uplatnila aj pri diklofenaku. Výbor PRAC preto odporučil zmeniť a doplniť informácie o lieku pre diklofenak tak, aby zahŕňali aktualizovanú kontraindikáciu u pacientov s potvrdeným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA II-IV), ischemickou chorobou srdca, periférnym arteriálnym ochorením a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením. Okrem toho majú pacienti s určitými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (napríklad hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus alebo fajčenie) diklofenak užívať až po dôkladnom zvážení, a preto je v tejto súvislosti potrebné aktualizovať aj upozornenia. Navyše je potrebné v časti o dávkovaní dôsledne uplatňovať všeobecné pravidlo, že nesteroidné protizápalové lieky by sa mali používať pri najnižšej možnej dávke počas najkratšieho možného obdobia. Okrem toho sa odporučilo aj aktívne informovanie o týchto nových opatreniach prostredníctvom priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom (DHPC).

Výbor PRAC usúdil, že odporúčanie na aktualizáciu informácií o lieku sa má týkať všetkých liekov obsahujúcich diklofenak (systémové zmesi) bez ohľadu na dávku. Dostupné informácie o účinku dávky diklofenaku sú obmedzené. Aj keď tieto údaje poukazujú na závislosť účinku trombotického rizika spojeného s užívaním diklofenaku od dávky, najmä vysokej dávky, je problematické jasne určiť hranicu dávky, po prekročení ktorej sa tieto riziká výrazne zvýšia. Niektoré štúdie poukazujú aj na súvislosť s nižšími dávkami. Výbor PRAC preto na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, dospel k záveru, že kardiovaskulárne trombotické riziko nemožno vylúčiť pri všetkých dávkach diklofenaku, najmä u pacientov s existujúcimi komorbiditami.

### **Pomer prínosu a rizika**

Výbor PRAC so zreteľom na uvedené skutočnosti dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce diklofenak (systémové zmesi) je aj naďalej priaznivý, pod podmienkou dodržiavania schválených obmedzení, upozornení, ostatných zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizáciu rizík, šírených vo forme listu s priamym oznámením zdravotníckym odborníkom.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o dohľade nad liekmi pre lieky obsahujúce diklofenak (systémové zmesi);
- výbor PRAC preskúmal súhrn dostupných údajov týkajúcich sa kardiovaskulárnej bezpečnosti liekov obsahujúcich diklofenak a zároveň uznal závery výboru CHMP z predchádzajúcich preskúmaní, predloženia držiteľov povolení na uvedenie lieku na trh v písomnej podobe a pri ústnom vysvetlení, a údaje pochádzajúce od nezávislých výskumných pracovníkov;

- výbor PRAC usúdil, že pokiaľ ide o arteriálne trombotické riziká diklofenaku, údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné z randomizovaných klinických skúšok, pozorovacích štúdií a individuálnych epidemiologických štúdií vrátane ich metaanalýz, umožňujú dospieť k záveru, že diklofenak je spojený so zvýšenými kardiovaskulárnymi rizikami. Usúdil, že tieto riziká sú podobné ako riziká pre selektívne inhibítory Cox-2;
- výbor PRAC usúdil, že lieky obsahujúce diklofenak sú vo svojich schválených indikáciách účinné;
- výbor PRAC dospel k záveru, že vzhľadom na momentálne dostupné bezpečnostné údaje s cieľom zachovať priaznivý pomer prínosu a rizika majú byť lieky obsahujúce diklofenak kontraindikované u pacientov s potvrdeným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA II-IV), ischemickou chorobou srdca, periférnym arteriálnym ochorením a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením. Okrem toho majú pacienti s určitými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (napríklad hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus alebo fajčenie) diklofenak užívať až po dôkladnom zvážení, a preto je v tejto súvislosti potrebné aktualizovať aj upozornenia. Navyše je potrebné v časti o dávkovaní dôsledne uplatňovať všeobecné pravidlo, že nesteroidné protizápalové lieky by sa mali používať pri najnižšej možnej dávke počas najkratšieho možného obdobia;
- výbor PRAC takisto dospel k záveru, že je potrebné prijať ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík, napríklad informácie pre zdravotníckych pracovníkov. Kľúčové prvky priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom boli schválené spolu s lehotami na jeho distribúciu.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce diklofenak (systémové zmesi) je aj naďalej priaznivý, pod podmienkou dodržiavania schválených obmedzení, upozornení, ostatných zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizáciu rizík, šírených vo forme listu s oznámením.

Výbor PRAC preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES odporúča zmenu povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I a pre ktoré sú zmeny v informáciách o lieku uvedené v prílohe III odporúčania.

## **Pozícia koordinačnej skupiny CMDh**

Koordinačná skupina CMDh so zreteľom na odporúčanie výboru PRAC z 13. júna 2013 podľa článku 107k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES vydala stanovisko k zmene v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce diklofenak, pre ktorý sú zmeny a doplnenia informácií o lieku uvedené v prílohe III.