

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

A CMDh a diklofenákot tartalmazó gyógyszerekre (szisztémás gyógyszerformákra) vonatkozó 2013. június 13-án kelt PRAC ajánlás mérlegelése után azzal egyetért az alábbiak szerint:

A diklofenákot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás gyógyszerformák) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása (lásd I. melléklet)

A diklofenák nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID). Az NSAID-ok, így a diklofenák is az egyes betegségekkel, így reumás állapotokkal, akut mozgásszervi problémákkal és egyéb fájdalmas traumás állapotokkal járó különböző erősségű fájdalom csillapítására és a gyulladás csökkentésére javallt. A diklofenákot tartalmazó készítmények (szisztémás gyógyszerformák) szájon át alkalmazandó tabletták, kapszula, rektálisan alkalmazandó kúp és intravénás vagy intramuszkuláris oldatos injekció formájában kaphatók.

Az NSAID-okkal, így a diklofenákkal összefüggő szív-érrendszeri kockázatokkal kapcsolatos epidemiológiai és klinikai vizsgálati adatokat az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) előzőleg már áttekintette.

2006-ban megállapították, hogy az NSAID csoporttal összefüggésben nem zárható ki a trombotikus események abszolút kockázatának kismértékű növekedése, különösen nagy adagok és hosszan tartó terápia esetén, bár a szelektív ciklooxygenáz-2 (Cox-2) gátlók (más néven koxibok) esetében a kockázat magasabbnak tekinthető az NSAID csoporthoz képest. Ezt követően a Cox-2 gátlókra vonatkozóan kockázatminimalizáló intézkedéseket vezettek be (a terméktájékoztatóban feltüntetett ellenjavallatok és figyelmeztetések formájában). A rendelkezésre álló adatok (különösen a MEDAL¹ program adatai) arra utaltak, hogy a diklofenákkal összefüggő artériás trombotikus események kockázata hasonló a koxiboknál megfigyelt kockázathoz, de egyértelmű következtetéseket nem lehetett levonni és további epidemiológiai vizsgálatokra volt szükség az adatok kiegészítéséhez. A CHMP által 2012-ben² elvégzett másik értékelés során figyelembe vették a klinikai vizsgálatok meta-analíziséből, a megfigyeléses vizsgálatokból és az epidemiológiai vizsgálatokból rendelkezésre álló összes publikált bizonyítékot. Az Európai Bizottság által a Hetedik Keretprogramban finanszírozott, a nem-szteroid gyulladáscsökkentők biztonságosságával foglalkozó (SOS - „safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs”) kutatási projekt eredményeit is figyelembe vették az áttekintés során, amely megállapította, hogy a diklofenákkal kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékok a többi NSAID-hoz képest következetesen kedvezőtlenebb szív-érrendszeri kockázati profilt és a Cox-2 gátlókhoz hasonló kockázatokkal mutatnak.

Új áttekintés elvégzését tartották szükségesnek, amit el is kezdtek a diklofenákkal összefüggő szív-érrendszeri biztonságossági problémák és azoknak a diklofenákot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás gyógyszerformákra) előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásainak értékelésére. Ezt az áttekintést a farmakovigilancia kockázateértékelő bizottság (PRAC) folytatta le.

A PRAC figyelembe vette a diklofenák szív-érrendszeri biztonságosságára vonatkozó előző áttekintések megállapításait. Mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott és szóban adott magyarázatot, valamint a független kutatók által rendelkezésre bocsátott adatokat is.

A PRAC megállapította, hogy a diklofenák hatékonyan csökkenti a gyulladást és a fájdalmat. Általában az NSAID-kezeléssel és különösen a diklofenák-kezeléssel összefüggő elismert kockázatok közé tartoznak a súlyos gyomor- és bélrendszeri hatások, például a perforáció, fekély és vérzés, a kardio-renális hatások, a májra gyakorolt hatások és a bőrreakciók (Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis). Ezek megfelelően szerepelnek a terméktájékoztatóban.

A szív-érrendszeri kockázatokkal kapcsolatban a PRAC észrevételezte, hogy a MEDAL program előzetes jelzését a *Trelle és mtsai.* (2011) és *Chen és Ashcroft* (2007) által lefolytatott randomizált klinikai vizsgálatok meta-analízise megerősítette. A megfigyeléses adatok és az egyes megfigyeléses vizsgálatok meta-analízise is következetesen azt igazolta, hogy a diklofenák alkalmazása a Cox-2 gátlókhoz hasonló mértékű kockázattal jár. A diklofenákkal összefüggő fokozott kockázatot az összes adatbázist és a myocardialis infarctust és az ischaemiás stroke-ot egyaránt érintő összes SOS csoportosított eset-kontroll vizsgálatban is megfigyelték. *Schjerning Olsen és mtsai.* (2011) a

¹ A MEDAL programmal és annak elemeivel kapcsolatos további részletekért olvassa el a 2006-ban lefolytatott áttekintésről készült értékelő jelentést:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² A 2012-ben elvégzett áttekintéssel kapcsolatos további információkért, kérjük, olvassa el az eljárásról készült értékelő jelentést az alábbi linken:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

kockázatok és az expozíció időtartamának összefüggésével kapcsolatban szolgáltatott adatokat, és azt találták, hogy a diklofenákkal összefüggő kockázatok minden időpontban nagyon hasonlóak voltak a koxibokkal összefüggő kockázatokhoz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott új bizonyítékok, így az új eset-kontroll vizsgálatokból és a retrospektív vizsgálatokból származó bizonyítékok is azt támasztották alá, hogy a többi NSAID-hoz képest a diklofenákkal összefüggő kockázatok nagyobbak és a koxibokkal összefüggő kockázatokhoz hasonlóak. A *Krum és mtsai.* által 2012-ben elvégzett vizsgálat, amely a MEDAL vizsgálat utólagos elemzése volt, arra mutatott rá, hogy nincs szignifikáns különbség az etorikoxib és a diklofenák hatásai között a szív-érrendszeri események vonatkozásában, kivéve az igazolt pangásos szívelégtelenséget.

Randomizált klinikai vizsgálatok független kutatócsoport által elvégzett új meta-analíziséből rendelkezésre álló bizonyítékokat is megvizsgálták az áttekintés során. A több mint 600 randomizált klinikai vizsgálatot elemző vizsgálat azt állapította meg, hogy a nagy adagban alkalmazott diklofenák érrendszeri kockázatai a Cox-2 gátlókéhoz hasonlóak. A jelentős érrendszeri események számát egy koxib (előfordulási arány [RR] 1,37, 95%-os konfidencia intervallum [CI] 1,14-1,66; $p=0,0009$), illetve a diklofenák (1,41, 1,12-1,78; $p=0,0036$) mintegy egyharmadával növelte, főként a jelentős koronária események következtében (koxibok: 1,76, 1,31-2,37; $p=0,0001$; diklofenák: 1,70, 1,19-2,41; $p=0,0032$).

A rendelkezésre álló adatok alapján nem vonható le következtetés a diklofenák szív-érrendszeri trombotikus kockázatainak konkrét mechanizmusával kapcsolatban, noha több vizsgálat tárt fel különböző lehetőségeket és az megállapítható, hogy a kockázat valószínűleg nem magyarázható egyetlen mechanizmussal.

Figyelembe véve a diklofenák esetében megfigyelt megnövekedett szív-érrendszeri kockázatot, valamint azt, hogy ez a szelektív Cox-2 gátlókhöz hasonlóan tűnik, az a következtetés vonható le, hogy a Cox-2 gátlók esetében a szív-érrendszeri kockázatra bevezetett kockázatminimalizáló intézkedéseket a diklofenákra is alkalmazni kell. A PRAC ezért javasolta a diklofenák terméktájékoztatójának kiegészítését oly módon, hogy az ellenjavallatok között szerepeljen a pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV), ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség és/vagy a cerebrovasculáris betegség is. Ezenfelül, bizonyos szív-érrendszeri kockázati tényezők (pl. hipertónia, hiperlipidémia, cukorbetegség vagy dohányzás) esetén csak gondos mérlegelés után alkalmazható a diklofenák, ezért a figyelmeztetések részt is ennek megfelelően frissíteni kell. Emellett azt az általános szabályt, miszerint az NSAID-okat a lehető legalacsonyabb adagban és legrövidebb ideig kell alkalmazni, következetesen be kell építeni a terméktájékoztató adagolásról szóló részébe. Javasolták továbbá ezen új intézkedések proaktív kommunikációját egészségügyi szakembereknek szánt közlemény (DHPC) formájában.

A PRAC úgy vélte, hogy a terméktájékoztató frissítésére vonatkozó javaslatot, az adagtól függetlenül, a diklofenákot tartalmazó összes gyógyszernél (szisztémás gyógyszerformáknál) be kell vezetni. A diklofenák dózis-hatásával kapcsolatosan rendelkezésre álló információk korlátozottak. Noha az adatok a diklofenák (különösen nagy adagban való) alkalmazásával összefüggő trombotikus kockázat tekintetében dózisfüggő hatásra utalnak, nehéz egyértelműen meghatározni azt a referencia dózist, amely fölött a kockázatok jelentősen megnövekednek. Egyes vizsgálatok alacsonyabb adagoknál is beszámoltak összefüggésről. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján ezért a PRAC azt állapította meg, hogy a szív-érrendszeri trombotikus kockázat a diklofenák egyik dózisa esetén sem zárható ki, különösen már fennálló betegségek esetén.

Előny-kockázat profil

A fentieket figyelembe véve a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a diklofenákot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás gyógyszerformák) előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, amennyiben a meghatározott megszorítások, figyelmeztetések és az egyéb változtatások bekerülnek a terméktájékoztatóba és megtörténnek a további kockázat minimalizáló intézkedések, egészségügyi szakembereknek szánt közlemény formájában.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette a farmakovigilanciái adatokból származó 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást a diklofenákot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás gyógyszerformák) tekintetében.

- A PRAC áttekintette a diklofenágot tartalmazó gyógyszerek szív-érrendszeri biztonságosságával kapcsolatban rendelkezésre álló összes adatot, és figyelembe vette a CHMP által elvégzett korábbi áttekintések megállapításait, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban adott magyarázatot, valamint a független kutatók által rendelkezésre bocsátott vonatkozó adatokat.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a diklofenák artériás trombotikus kockázatai tekintetében, a randomizált klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból és az önálló epidemiológiai vizsgálatokból, valamint azok meta-analíziséből rendelkezésre álló adatok alapján megállapítható, hogy a diklofenák alkalmazása megnöveli a szív-érrendszeri kockázatokat. Megfigyelték, hogy ez a növekedés hasonló a szelektív Cox-2 gátlók esetében megfigyelt növekedéshez.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a diklofenágot tartalmazó gyógyszerek engedélyezett javallataikban hatékonyak.
- A PRAC megállapította, hogy a jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatokat figyelembe véve, a kedvező előny-kockázat profil fenntartása érdekében a diklofenágot tartalmazó gyógyszerek ellenjavallatai között szerepelnie kell a következőknek: pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV), ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség és/vagy cerebrovasculáris betegség. Ezenfelül, bizonyos szív-érrendszeri kockázati tényezők (pl. hipertónia, hiperlipidémia, cukorbetegség és dohányzás) esetén csak gondos mérlegelés után alkalmazható a diklofenák, ezért a figyelmeztetések részt is ennek megfelelően frissíteni kell. Emellett azt az általános szabályt, miszerint az NSAID-okat a lehető legalacsonyabb adagban és legrövidebb ideig kell alkalmazni, következetesen be kell építeni a terméktájékoztató adagolásról szóló részébe.
- A PRAC azt is megállapította, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre, például az egészségügyi szakemberek tájékoztatására is szükség van. A PRAC meghatározta az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kulcselemeit, valamint a kiküldésre vonatkozó határidőket,

A PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a diklofenágot tartalmazó gyógyszerek (szisztémás gyógyszerformák) előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, amennyiben a meghatározott megszorítások, figyelmeztetések és az egyéb változtatások bekerülnek a terméktájékoztatóba és megtörténnek a további kockázat minimalizáló intézkedések, egészségügyi szakembereknek szánt közlemény formájában.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a PRAC az I. mellékletben szereplő összes gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének megváltoztatását javasolja, a terméktájékoztatóknak az ajánlás III. mellékletében foglalt módosításaival.

A CMDh álláspontja

A CMDh a 2013. június 13-án kelt, a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése szerinti PRAC ajánlás mérlegelése után arra az álláspontra jutott, hogy a diklofenágot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye megváltoztatandó, a terméktájékoztatóknak a III. mellékletben foglalt módosításaival.