

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy do zmian w warunkach dopuszczeń do obrotu**

## Wnioski naukowe

CMDh, po rozpatrzeniu zalecenia PRAC z dnia 13 czerwca 2013 r. dotyczącego produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe), zaakceptowała zalecenie jak poniżej:

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe)** (zob. Aneks I)

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). NLPZ, takie jak diklofenak, są wskazane w celu łagodzenia wszystkich rodzajów bólu i stanów zapalnych związanych z szeroką gamą stanów chorobowych, w tym stanów zapalnych stawów, ostrych zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i innych stanów bólowych powstałych na skutek urazu. Produkty lecznicze zawierające diklofenak (preparaty układowe) są dostępne w postaci tabletek, kapsułek do podawania doustnego, czopków do podawania doodbytniczego i roztworów do wstrzykiwań dożylnych lub domięśniowych.

Dane z badań epidemiologicznych i badań klinicznych dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku, były wcześniej rozpatrywane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

W 2006 r. ustalono, że nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu bezwzględnej ryzyka zdarzeń zakrzepowych dla NLPZ jako klasy, zwłaszcza gdy są stosowane w wysokich dawkach i do długotrwałej terapii, ale uznano, w porównaniu z NLPZ, że ryzyko jest wyższe dla selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), znanych również jako koksylki. Wprowadzono w tym czasie dla inhibitorów COX-2 środki, mające na celu minimalizację ryzyka (w formie przeciwwskazań i ostrzeżeń w informacji o produkcie). Dostępne dane (w szczególności dane z programu MEDAL<sup>1</sup>) sugerowały, że ryzyko zatorowości tętniczej dla diklofenaku było podobne do tego dla koksylki, ale niemożliwe było wyciągnięcie wiążących wniosków, oraz że potrzebne będą dalsze badania epidemiologiczne w celu uzyskania dodatkowych informacji.

W kolejnej ocenie przeprowadzonej przez CHMP w 2012 r.<sup>2</sup> rozważono wszystkie dostępne opublikowane dotychczas dowody, z metaanaliz badań klinicznych i obserwacyjnych, a także badań epidemiologicznych. Wyniki projektu badawczego poświęconego „bezpieczeństwu niesteroidowych leków przeciwzapalnych” (SOS) finansowanego przez Komisję Europejską w ramach siódmego programu ramowego zostały uwzględnione w przeglądzie, na podstawie którego stwierdzono, że dostępne dane dotyczące diklofenaku wydają się konsekwentnie wskazywać na mniej korzystny profil ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z innymi NLPZ i na podobne zagrożenia, jak dla inhibitorów COX-2.

Uznano, że konieczny jest nowy przegląd i rozpoczęto go w celu odniesienia się do problemów bezpieczeństwa diklofenaku dla układu krążenia i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe). Przegląd ten został przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

PRAC uwzględnił wnioski z poprzednich przeglądów w odniesieniu do bezpieczeństwa diklofenaku dla układu sercowo-naczyniowego. Rozpatrzono również dane dostarczone przez podmioty odpowiedzialne w formie pisemnej i w ramach ustnych wyjaśnień, jak i istotne dane udostępniane przez niezależnych badaczy.

PRAC stwierdził, że diklofenak jest skuteczny w zmniejszaniu stanu zapalnego i bólu. Uwzględnione ryzyko związane z leczeniem NLPZ w ogóle, a leczeniem diklofenakiem w szczególności, obejmuje poważne oddziaływanie na przewód pokarmowy, w tym PUB (perforacja, owrzodzenie, krwawienie), wpływ na serce i nerki, oddziaływanie na wątrobę i reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka). Są one odpowiednio przedstawione w informacji o produkcie.

W odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego, PRAC zauważył, że początkowy sygnał z programu MEDAL został potwierdzony w metaanalizach randomizowanych badań klinicznych prowadzonych przez *Trelle et al* (2011) oraz *Chen i Ashcroft* (2007). Meta-analizy danych obserwacyjnych oraz indywidualnych badań obserwacyjnych konsekwentnie wskazywały, że diklofenak jest związany z podobnym poziomem ryzyka jak inhibitory COX-2. Zwiększone ryzyko dla diklofenaku obserwowano także w SOS, w badaniach przypadków wewnątrz kohorty, we wszystkich bazach danych, zarówno dla

<sup>1</sup> Więcej informacji na temat programu MEDAL, w tym o jego składowych, zamieszczono w sprawozdaniu z oceny dla oceny przeprowadzonej w 2006 r., na stronie [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> Więcej informacji na temat oceny przeprowadzonej w 2012 r., zamieszczono w sprawozdaniu z oceny dla procedury, na stronie [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)

zawału mięśnia sercowego, jak i udaru niedokrwinnego. *Schjerning Olsen et al* (2011) dostarczyli danych na temat ryzyka w odniesieniu do czasu trwania narażenia i stwierdzili, że ryzyko związane z diklofenakiem było we wszystkich punktach czasowych bardzo podobne do tego dla koksylów.

Nowe dowody dostarczone przez podmioty odpowiedzialne, w tym dowody z nowych badań kliniczno-kontrolnych i badań retrospektywnych, wspierają dotychczasowe dowody na zwiększone ryzyko dla diklofenaku w porównaniu z innymi NLPZ, przy czym ryzyko dla diklofenaku jest podobne do koksylów. Badanie prowadzone przez *Krum et al* 2012, analiza typu post hoc badania MEDAL, wykazało, że nie ma istotnego wpływu różnicowego między etorykoksybem i diklofenakiem w stosunku do zdarzeń sercowo-naczyniowych, oprócz potwierdzonej zastoinowej niewydolności serca. W przeglądzie uwzględniono dowody z nowej metaanalizy randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych przez niezależną grupę badaczy. W badaniu, w którym analizowano ponad 600 randomizowanych badań klinicznych, stwierdzono, że ryzyko ze strony układu naczyniowego, dla wysokich dawek diklofenaku, jest porównywalne do tego dla inhibitorów COX-2. Liczba poważnych zdarzeń naczyniowych została zwiększona o około jedną trzecią przez koksyl (stosunek częstości [RR] 1,37, 95% przedział ufności [CI] 1,14-1,66;  $p=0,0009$ ) lub diklofenak (1,41, 1,12-1,78;  $p=0,0036$ ), przede wszystkim ze względu na wzrost liczby poważnych zdarzeń wieńcowych (koksyl: 1,76, 1,31-2,37;  $p=0,0001$ ; diklofenak: 1,70, 1,19-2,41;  $p=0,0032$ ).

Dane dostępne obecnie nie pozwalają na wyciągnięcie wniosku na temat specyficznych mechanizmów leżących u podstaw sercowo-zatorowego ryzyka diklofenaku, chociaż w wielu badaniach badano różne możliwości i można zauważyć, że jest mało prawdopodobne, żeby jeden mechanizm wyjaśniał to ryzyko.

Biorąc pod uwagę, że dla diklofenaku obserwuje się zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe i że jest ono podobne do tego dla selektywnych inhibitorów COX-2, można wnioskować, że każde obniżenie ryzyka wdrożone dla inhibitorów COX-2 w stosunku do ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego powinno mieć również zastosowanie w przypadku diklofenaku. W związku z tym PRAC zaleca zmianę w informacji o produkcie dla diklofenaku, polegającą na dołączeniu zaktualizowanych przeciwwskazań u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca (NYHA II-IV), chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i/lub chorobą naczyń mózgowych. Ponadto pacjenci z określonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia lub palenie) powinni stosować diklofenak wyłącznie po dokładnym rozważeniu, i dlatego należy zaktualizować ostrzeżenia, aby znalazło to w nich odzwierciedlenie. W informacji o produkcie, w sekcji dawkowanie, należy również konsekwentnie umieszczać ogólną zasadę, że NLPZ powinny być stosowane w najniższej dawce przez możliwie najkrótszy okres. Ponadto zaleca się aktywną komunikację dotyczącą tych nowych środków poprzez bezpośrednie komunikaty skierowane do pracowników służby zdrowia (DHPC).

PRAC uznał, że zalecenie dotyczące aktualizacji informacji o produkcie powinno mieć zastosowanie do wszystkich produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe), niezależnie od dawki. Dostępne dane na temat wpływu dawki diklofenaku są ograniczone. Chociaż dane wskazują na zależny od dawki efekt ryzyka zakrzepowego związanego z użyciem diklofenaku, zwłaszcza przy dużych dawkach, trudno jest ustalić wyraźną dawkę z punktem odcięcia, powyżej którego ryzyko się znacznie zwiększa. W niektórych badaniach zgłaszano również związek z niższymi dawkami. Na podstawie dostępnych obecnie danych PRAC stwierdził zatem, że nie można wykluczyć ryzyka zakrzepowego dla układu krążenia dla wszystkich dawek diklofenaku, szczególnie u pacjentów z wcześniejszymi chorobami współistniejącymi.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Po zapoznaniu się ze wszystkimi powyższymi uwagami PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe) pozostaje korzystny, z zastrzeżeniem uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń, innych zmian w informacji o produkcie i dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, w postaci pisma skierowanego do pracowników służby zdrowia.

## Podstawa zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozpatrzył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE na podstawie danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe).
- PRAC rozpatrzył całość dostępnych danych w odniesieniu do bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających diklofenak wobec układu sercowo-naczyniowego, uwzględniając wnioski z poprzednich przeglądów CHMP, wnioski przedstawione przez podmioty odpowiedzialne w formie pisemnej i w ramach ustnych wyjaśnień oraz dane pochodzące od niezależnych badaczy.
- PRAC uznał, że w odniesieniu do ryzyka zakrzepicy tętnic dla diklofenaku, dostępne obecnie dane z randomizowanych badań klinicznych, badań obserwacyjnych i indywidualnych badań epidemiologicznych, w tym ich meta-analizy, pozwalają na stwierdzenie, że diklofenak jest związany ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Stwierdzono, że jest ono podobne do tego dla selektywnych inhibitorów COX-2.
- PRAC uznał, że produkty lecznicze zawierające diklofenak są skuteczne w ich zatwierdzonych wskazaniach.
- PRAC stwierdza, w związku z dostępnymi obecnie danymi na temat bezpieczeństwa, że w celu zachowania dobrego stosunku korzyści do ryzyka produkty lecznicze zawierające diklofenak powinny być przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca (NYHA II-IV), chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i/lub chorobą naczyń mózgowych. Ponadto pacjenci z określonymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia lub palenie) powinni stosować diklofenak wyłącznie po dokładnym rozważeniu, i dlatego należy zaktualizować ostrzeżenia, by znalazło to w nich odzwierciedlenie. Ponadto w informacji o produkcie, w sekcji dawkowanie, należy konsekwentnie umieszczać ogólną zasadę, że NLPZ powinny być stosowane w najniższej dawce przez możliwie najkrótszy okres.
- PRAC stwierdził również, że istnieje potrzeba podjęcia dalszych środków minimalizacji ryzyka, takich jak informowanie pracowników służby zdrowia. Uzgodniono kluczowe elementy komunikacji bezpośredniej skierowanej do służby zdrowia, wraz z harmonogramem ich rozpowszechniania.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających diklofenak (preparaty układowe) pozostaje korzystny, z zastrzeżeniem uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń, innych zmian w informacji o produkcie i dodatkowych środków minimalizacji ryzyka, w postaci pisma skierowanego do pracowników służby zdrowia.

W związku z tym, zgodnie z artykułami 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, PRAC zaleca zmianę dopuszczenia do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych, o których mowa w Aneksie I, dla których zmiany w informacji o produkcie określono w załączniku III zalecenia.

## Stanowisko CMDh

CMDh, po rozpatrzeniu zalecenia PRAC z dnia 13 czerwca 2013 na podstawie art. 107k ust. (1) i (2) dyrektywy 2001/83/WE, opracowała stanowisko dotyczące zmiany dopuszczeń do obrotu produktów leczniczych zawierających diklofenak, dla których zmiany w informacji o produkcie określono w załączniku III.