

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) se je po preučitvi priporočila, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije), dne 13. junija 2013 izdal Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), strinjala s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije)** (glejte Prilogo I)

Diklofenak je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID). Nesteroidna protivnetna zdravila, kakršno je tudi diklofenak, so indicirana za lajšanje vseh stopenj bolečine in vnetja pri različnih bolezenskih stanjih, vključno z artritičnimi obolenji, akutnimi mišično-skeletnimi okvarami in drugimi bolečimi stanji, ki so posledica poškodb. Zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije), so na voljo v obliki tablet, kapsul za peroralno uporabo, svečk za rektalno uporabo in raztopin za intravensko ali intramuskularno injiciranje.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je predhodno pregledal epidemiološke podatke in podatke iz kliničnih preskušanj o srčno-žilnih tveganjih nesteroidnih protivnetnih zdravil. Leta 2006 je odbor zaključil, da rahlega povečanja absolutnega tveganja za pojav trombotičnih dogodkov ni mogoče izključiti za skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil, kar velja zlasti pri uporabi zdravil v visokih odmerkih in za dolgotrajno zdravljenje, čeprav je odbor menil, da je bilo tveganje večje za selektivne zaviralce ciklooksigenaze-2 (Cox-2) (znane tudi pod imenom koksibi) kot za nesteroidna protivnetna zdravila. Takrat so uvedli ukrepe za zmanjšanje tveganja (v obliki kontraindikacij in opozoril v informacijah o zdravilu) za zaviralce Cox-2. Razpoložljivi podatki (zlasti podatki iz programa MEDAL<sup>1</sup>) so pokazali, da je bilo tveganje za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov pri diklofenaku podobno tveganju pri koksibih, vendar trdnih sklepov ni bilo mogoče sprejeti in potrebne so bile nadaljnje epidemiološke študije za pridobitev dodatnih podatkov. V drugi oceni, ki jo je odbor CHMP izvedel leta 2012<sup>2</sup>, so upoštevali vse dotedanje razpoložljive objavljene dokaze iz metaanaliz kliničnih preskušanj in opazovalnih študij ter epidemioloških študij. Rezultate raziskovalnega projekta (SOS) o „varnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil“, ki je ga v okviru sedmega okvirnega programa financirala Evropska komisija, so preučili v pregledu, v katerem so zaključili, da razpoložljivi dokazi o diklofenaku dosledno kažejo na manj ugoden profil srčno-žilnega tveganja v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in na tveganja, ki so podobna tveganjem zaviralcev Cox-2. Potreben je bil nov pregled, ki so ga nato sprožili, da bi ocenili pomisleke glede srčno-žilne varnosti za diklofenak in njihov vpliv na razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije). Pregled je izvedel Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

PRAC je potrdil sklepe predhodnih pregledov glede srčno-žilne varnosti diklofenaka. Preučili so tudi podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki, njihove ustne obrazložitve in relevantne podatke, ki so jih prispevali neodvisni raziskovalci.

PRAC je zaključil, da je diklofenak učinkovit pri zmanjšanju vnetja in bolečine. Med znana tveganja, ki so na splošno povezana z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in zlasti povezana z zdravljenjem z diklofenakom, spadajo resni gastrointestinalni učinki, vključno s PUK (perforacija, ulkus, krvavitev), kardiorrenalni učinki, učinki na jetra in kožne reakcije (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo). Omenjeni neželeni učinki so ustrezno navedeni v informacijah o zdravilu.

V zvezi s srčno-žilnimi tveganji je PRAC zabeležil, da je bilo začetno sporočilo programa MEDAL potrjeno z metaanalizami randomiziranih kliničnih preskušanj, ki so jih izvedli *Trelle in sod.* (2011) ter *Chen in Ashcroft* (2007). Metaanalize opazovalnih podatkov in posameznih opazovalnih študij prav tako dosledno kažejo, da je diklofenak povezan s podobno stopnjo tveganja kot zaviralci Cox-2. Povečano tveganje z diklofenakom so zabeležili tudi pri ugnezenih študijah „primer-kontrola“ SOS v vseh zbirkah podatkov, in sicer tako za miokardni infarkt kot za ishemično kap. *Schjerning Olsen in sod.* (2011) so zagotovili podatke o tveganjih v povezavi s trajanjem izpostavljenosti in zabeležili, da so bila tveganja, povezana z diklofenakom, pri vseh časovnih točkah zelo podobna tveganjem koksibov.

<sup>1</sup> Za več podrobnosti o programu MEDAL, vključno z njegovimi komponentami, glejte poročilo o oceni pregleda, ki ga je odbor izvedel leta 2006, na spletni strani [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> Za več informacij o pregledu, ki ga je odbor izvedel leta 2012, glejte poročilo o oceni postopka na spletni strani [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).

Novi dokazi, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z dokazi iz novih študij „primer-kontrola“ in retrospektivnih študij, potrjujejo dokaze o povečanem tveganju z diklofenakom v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in da je tveganje z diklofenakom podobno tveganju s koksibi. Študija, ki so jo leta 2012 izvedli *Krum in sod.* in je bila post hoc analiza preskušanja MEDAL, je pokazala, da ni pomembno drugačnega učinka med etorikoksibom in diklofenakom v povezavi s srčno-žilnimi dogodki, razen za potrjeno kongestivno srčno popuščanje.

V pregled so bili vključeni dokazi iz nove metaanalize randomiziranih kliničnih preskušanj, ki jo je izvedla neodvisna raziskovalna skupina. V študiji, v kateri so obravnavali več kot 600 randomiziranih kliničnih preskušanj, so zaključili, da so vaskularna tveganja visokega odmerka diklofenaka primerljiva s tveganji zaviralcev Cox-2. Večji vaskularni dogodki so se povečali za približno tretjino pri koksibu (razmerje stopnje [RS] 1,37, 95-odstotni interval zaupanja [IZ] 1,14–1,66;  $p = 0,0009$ ) ali pri diklofenaku (1,41, 1,12–1,78;  $p = 0,0036$ ), v glavnem zaradi povečanja števila večjih koronarnih dogodkov (koksibi: 1,76, 1,31–2,37;  $p = 0,0001$ ; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41;  $p = 0,0032$ ).

Trenutno razpoložljivi podatki ne omogočajo sklepanja o specifičnih mehanizmih, ki so vzrok za srčno-žilna trombotična tveganja diklofenaka, čeprav so v več študijah preučili različne možnosti in je mogoče zabeležiti, da je malo verjetno, da bi tveganje razložili s samo enim mehanizmom.

Glede na to, da so zabeležili povečano srčno-žilno tveganje z diklofenakom, ki se zdi podobno tveganju selektivnih zaviralcev Cox-2, je treba vsak ukrep za zmanjšanje tveganja, sprejet za zaviralce Cox-2 glede srčno-žilnega tveganja, vpeljati tudi za diklofenak. PRAC je zato priporočil spremembo informacij o zdravilu za diklofenak, tako da bo v informacije vključena posodobljena kontraindikacija pri bolnikih z ugotovljenim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA II-IV), ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularnim obolenjem. Poleg tega lahko bolniki z nekaterimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja (kot so hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes in kajenje) diklofenak uporabljajo le po temeljitem premisleku, kar je treba vključiti tudi v opozorila. V poglavje o odmerjanju v informacijah o zdravilu je treba dosledno dodati tudi splošno pravilo, da naj se nesteroidna protivnetna zdravila uporabljajo pri nizkih odmerkih za čim krajši čas. Odbor je priporočil tudi proaktivno obveščanje o teh novih ukrepih z neposrednim sporočilom za zdravstveno osebje.

PRAC je menil, da bi moralo priporočilo za posodobitev informacij o zdravilu veljati za vsa zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije), ne glede na odmerek. Razpoložljive informacije o razmerju odmerka/učinek za diklofenak so omejene. Čeprav podatki kažejo na od odmerka odvisen učinek na trombotično tveganje, povezano z uporabo diklofenaka, zlasti pri visokih odmerkih, je težko določiti natančno mejno vrednost odmerka, po kateri se tveganja znatno povečajo. Nekatere študije poročajo tudi o povezavi z nižjimi odmerki. Na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC zaključil, da srčno-žilnega trombotičnega tveganja ni mogoče izključiti za vse odmerke diklofenaka, zlasti ne pri bolnikih s predhodno obstoječimi sočasnimi obolenji.

### **Razmerje med koristmi in tveganji**

V skladu z zgoraj navedenim je odbor PRAC v obliki pisma DHPC (neposrednega sporočila za zdravstvene delavce) zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije), ostaja ugodno, če se spoštujejo dogovorjene omejitve, opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

### **Podlaga za priporočilo PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval napotitev po členu 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožena za zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije);
- PRAC je obravnaval vse razpoložljive podatke v zvezi s srčno-žilno varnostjo zdravil, ki vsebujejo diklofenak, in potrdil sklepe odbora CHMP iz predhodnih pregledov, vloge imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v pisni obliki in njihove ustne obrazložitve ter nove podatke, ki so jih priskrbeli neodvisni raziskovalci;
- PRAC je menil, da je na podlagi dotedanjih razpoložljivih podatkov iz randomiziranih kliničnih preskušanj, opazovalnih študij in posameznih epidemioloških študij, vključno z metaanalizo teh študij, v zvezi z arterijskimi trombotičnimi tveganji diklofenaka mogoče zaključiti, da je

diklofenak povezan s povečanimi srčno-žilnimi tveganji. Ugotovili so, da so tveganja podobna tveganjem selektivnih zaviralcev Cox-2;

- PRAC je menil, da so zdravila, ki vsebujejo diklofenak, učinkovita pri odobrenih indikacijah;
- na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov o varnosti je PRAC zaključil, da je treba zdravila, ki vsebujejo diklofenak, kontraindicirati pri bolnikih z ugotovljenim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA II-IV), ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularnim obolenjem, da se ohrani ugodno razmerje med koristmi in tveganji. Poleg tega lahko bolniki z določenimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja (hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes in kajenje) diklofenak uporabljajo le po temeljitem premisleku, kar je treba vključiti tudi v opozorila. Nadalje je treba v poglavje o odmerjanju v informacijah o zdravilu dosledno dodati splošno pravilo, da se naj nesteroidna protivnetna sredstva uporabljajo pri nizkih odmerkih za čim krajši čas;
- PRAC je prav tako zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za zdravstvene delavce. Dogovorili so se o ključnih elementih za neposredno komunikacijo z zdravstvenimi delavci in o časovnem načrtu za distribucijo;

je PRAC zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo diklofenak (sistemske formulacije), ostaja ugodno, če se spoštujejo dogovorjene omejitve, opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja v obliki sporočila.

V skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES zato PRAC priporoča spremembo dovoljenj za promet za vsa zdravila, ki so navedena v Prilogi I in za katera so spremembe informacij o zdravilu navedene v Prilogi III priporočila.

## **Stališče CMDh**

Skupina CMDh je po obravnavi priporočila odbora PRAC z dne 13. junija 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES sprejela stališče glede spremembe dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo diklofenak, za katera so spremembe informacij o zdravilu navedene v Prilogi III.