

18 października 2012  
EMA/653433/2012  
EMEA/H/A-5(3)/1319

## **Pytania i odpowiedzi na temat analizy nie-selektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.**

Wynik procedury przeprowadzonej zgodnie z artykułem 5 ust. 3 rozporządzenia (KE) nr 726/2004.

W dniu 18 października 2012 roku Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła analizę ostatnich danych naukowych na temat ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego związanego z przyjmowaniem nie-selektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Komitet ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi (CHMP) EMA, podsumował, iż ostatnie wyniki badań nie różnią się od poprzednich. Dane systematycznie wskazują na podwyższone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego w przypadku diklofenaku w stosunku do innych nie-selektywnych NLPZ.

Diklofenak zostanie oceniony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka Nadzoru Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC) w celu określenia potrzeby aktualizacji istniejących zaleceń, dotyczących leczenia dla pacjentów oraz lekarzy przepisujących NLPZ w odniesieniu do ryzyka powikłań ze strony chorób układu sercowo-naczyniowego.

### **Czym są nie-selektywne NLPZ?**

NLPZ to produkty lecznicze stosowane w celu łagodzenia bólu oraz stanów zapalnych. Są wskazane w wielu schorzeniach takich jak, choroby zapalne i zwyrodnieniowe stawów oraz w łagodzeniu dolegliwości bólowych (ból głowy, ból pleców, bolesne miesiączkowanie); stosowane są też ze względu na ich działanie przeciwgorączkowe.

Nie-selektywne NLPZ działają poprzez blokowanie dwóch enzymów - cyklooksygenaz (COX), znanych jako COX-1 oraz COX-2, odpowiedzialnych za wytwarzanie substancji prozapalnych zwanych prostaglandynami. Inną grupą NLPZ są tzw. selektywne inhibitory COX-2 (występujące również pod nazwą 'koksyby'), które blokują wybiórczo tylko enzym COX-2.

W przypadku, kiedy przyczyną bólu i stanów zapalnych spowodowanych skaleczeniami lub urazami ciała są prostaglandyny, zmniejszona produkcja prostaglandyn redukuje ból i stan zapalny.

Istnieje wiele produktów leczniczych należących do grupy nie-selektywnych NLPZ, w tym diklofenak, ibuprofen, naproksen oraz wiele innych leków. Zostały one dopuszczone do obrotu w przebiegu narodowych procedur rejestracyjnych państw członkowskich UE i były dostępne przez wiele lat występując pod wieloma nazwami. Głównie są dostępne na receptę, ale niektóre nie-selektywne NLPZ, zalecane do krótkotrwałego leczenia, są dostępne bez recepty.

### **Dlaczego dokonano analizy nie-selektywnych NLPZ?**

Preparaty z grupy NLPZ były przedmiotem europejskich analiz z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego (żołądek oraz jelita) oraz skórnych reakcji alergicznych. CHMP na bieżąco monitorował bezpieczeństwo NLPZ. Obecna analiza została przeprowadzona w związku z nowymi danymi, które ukazały się od momentu ostatnich wprowadzonych zaleceń w roku 2006.

W 2005 roku, CHMP przeanalizował bezpieczeństwo stosowania inhibitorów COX-2. W zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy stwierdzono zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów, czego skutkiem były zawały serca i udary mózgu. W 2006 roku CHMP przeprowadził podobną analizę dla grupy nie-selektywnych NLPZ; ustalono, że nie można wykluczyć ryzyka powikłań zakrzepowych, w szczególności w przypadku, kiedy leki te są stosowane w dużych dawkach przez długi okres czasu. Przyjęto, że poziom ryzyka może różnić się w zależności od leków, ale nie ma dowodów, które potwierdzałyby te różnice. Na podstawie przeprowadzonych analiz, zostały zaktualizowane informacje dla pacjentów, dla każdego leku w oparciu o dostępne dane. Większe obostrzenia (przeciwwskazania i środki ostrożności) związane ze stosowaniem selektywnych inhibitorów COX-2 odzwierciedlają ich większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w porównaniu z nie-selektywnymi NLPZ. CHMP zaleca, iż pomimo faktu, że korzyści NLPZ przeważają nad ryzykiem, to leki te powinny być podawane w jak najmniejszej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy okres leczenia.

Analiza bezpieczeństwa nie-selektywnych NLPZ wymaga szerszych badań, dlatego CHMP polecił aby Komisja Europejska przeprowadziła niezależne badania epidemiologiczne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa tych produktów leczniczych. Rozpoczęto niezależne badania pod nazwą ‘bezpieczne niesteroidowe leki przeciwzapalne’ (SOS). Wyniki projektu SOS razem z wynikami innych badań, dostarczyły więcej dowodów na ryzyko udaru mózgu, zawału serca, niewydolności krążenia oraz innych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, związanych ze stosowaniem nie-selektywnych NLPZ od roku 2006.

Zatem, CHMP na prośbę agencji brytyjskiej rozpoczął nową ocenę w październiku 2011 roku, by przeanalizować wszystkie nowe, dostępne dane od czasu ostatniej opinii i by dostarczyć uaktualnione wnioski na temat ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, związanych ze stosowaniem nie-selektywnych NLPZ.

### **Jakie dane CHMP oceniał?**

CHMP oceniał wszystkie dane, które były dostępne od 2006 roku. Były to dane pochodzące z nowych badań epidemiologicznych, meta-analiz z wcześniejszych badań klinicznych i badań epidemiologicznych (gdzie dane z poszczególnych badań były zbierane i analizowane wspólnie).

Większość danych odnosi się do trzech najszerzej stosowanych nie-selektywnych NLPZ – diklofenak, ibuprofen i naproksen. Badania te dostarczają również danych na temat kilku innych leków, takich jak: etodolak, indometacyna, ketoprofen, ketorolak, meloksykam, nabumeton, nimesulid i piroksykam.

### **Jakie są konkluzje CHMP?**

CHMP zwrócił uwagę, że dane ze wszystkich ostatnio dostępnych badań mają ograniczone znaczenie, ze względu na stosowaną metodologię i badaną populację. Większość danych pochodziła z badań epidemiologicznych, gdzie pacjenci już stosujący leki byli porównywani z pacjentami nie przyjmującymi leków. Ponadto, zwrócono uwagę na ograniczoną ilość nowych danych z lepiej kontrolowanych badań klinicznych, porównujących NLPZ z innymi lekami o podobnym działaniu, a także na ograniczoną ilość danych na temat skutków

stosowania różnych dawek lub różnych okresów leczenia, dla każdego z nie-selektywnych NLPZ.

W przypadku naproksenu i ibuprofenu, Komitet stwierdził, że ostatnie dostępne dane dotyczące ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego, są zgodne z wcześniejszymi ustaleniami CHMP. Nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych, szczególnie gdy leki te stosowane są w dużych dawkach i przewlekle. Nie mniej jednak, CHMP zdecydował, że dotychczas zebrane dane właściwie odzwierciedlają znany poziomu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych po zastosowaniu tych leków.

W przypadku diklofenaku, Komitet również stwierdził, że wyniki ostatnich badań były zgodne z wcześniej wykazanym zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub innych powikłań zakrzepowozatorowych. Ponadto, aktualnie dostępne dane konsekwentnie wskazują, że ryzyko to jest wyższe dla diklofenaku niż dla innych powszechnie stosowanych nie-selektywnych NLPZ i jest porównywalne do ryzyka dla selektywnych inhibitorów COX-2.

Jakkolwiek ryzyko opisane dla diklofenaku jest tylko nieznacznie wyższe niż dla innych nie-selektywnych NLPZ, to CHMP stwierdził, że może być zasadną bardziej szczegółowa analiza, czy aktualne zalecenia i ostrzeżenia, związane z ryzykiem dla układu sercowo-naczyniowego leków zawierających diklofenak, są wystarczające.

Dla innych niselektywnych NLPZ, nie ma wystarczających danych, by CHMP mógł wyrazić ostateczne zdanie na temat ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego. Nie mniej jednak Komitet stwierdził, że zgodnie z aktualnymi ustaleniami możliwość wzrostu ryzyka związanego z tymi lekami nie może być wykluczona.

### **Co będzie dalej?**

Diklofenak będzie teraz oceniany przez Komitet ds. Nadzoru Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC), zgodnie z oficjalną prośbą wystosowaną przez Wielką Brytanię dnia 17 października 2012 roku. Opiniowanie zaczęło się na posiedzeniu PRAC w dniach 29-31 października 2012. Dodatkowo do opublikowanych danych z badań ocenianych przez CHMP, PRAC poprosi podmioty odpowiedzialne produktów zawierających diklofenak o dostarczenie odpowiednich danych do opracowania opinii. PRAC wskaże niezbędne działania proceduralne, takie jak

zaktualizowanie istniejących wskazań i ostrzeżeń dotyczących ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, związanych ze stosowaniem leków zawierających diklofenak.

### **Jakie są rekomendacje dla pacjentów i lekarzy wypisujących recepty?**

- nie-selektywne NLPZ powinny nadal być stosowane zgodnie z istniejącą informacją o produkcie. Nie wprowadzono zmian w aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia, zgodnie z opinią CHMP.
- wszystkie nie-selektywne NLPZ powinny być używane w najniższej skutecznej dawce w najkrótszym możliwym czasie leczenia, zgodnie z istniejącymi zaleceniami.
- lekarze przepisujący NLPZ powinni mieć na uwadze informacje dotyczące powikłań sercowo-naczyniowych i innych działań niepożądanych, zawartych w informacji o produkcie dla nie-selektywnych NLPZ. Powinni przestrzegać odpowiednich środków ostrożności i wziąć pod uwagę znany poziom ryzyka dla każdego leku oraz wybrać odpowiednie leczenie dla danego pacjenta.
- pacjenci, którzy mają wątpliwości powinni porozmawiać ze swoim lekarzem lub farmaceutą.