

Întrebări și răspunsuri referitoare la evaluarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective și a riscului cardiovascular

Rezultatul unei proceduri realizate în conformitate cu articolul 5(3) din Regulamentul (CE) nr.726/2004¹

La data de 18 octombrie 2012, Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a încheiat o analiză a celor mai recente date științifice privitoare la riscul cardiovascular al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective. Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a concluzionat că rezultatele studiilor recente concordă cu evidențele anterioare. Datele indică în mod consecvent existența unui risc cardiovascular mai mare asociat cu diclofenac față de alte medicamente AINS neselective. Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) va realiza o evaluare pentru diclofenac, în vederea stabilirii necesității actualizării recomandărilor curente de tratament pentru medici și pacienți, în ceea ce privește riscul cardiovascular.

Ce sunt medicamentele AINS neselective?

AINS sunt medicamente utilizate pentru tratamentul durerii și inflamației. Acestea sunt indicate într-o paletă largă de afecțiuni, precum artrite și multe alte afecțiuni dureroase, printre care cefalee, dureri lombare, febră și afecțiuni minore.

Medicamentele AINS neselective acționează prin blocarea efectelor celor două enzime ciclooxigenaze (COX), cunoscute sub denumirea de COX1 și COX2, determinând scăderea producției de substanțe denumite prostaglandine. O altă clasă de AINS, numite inhibitori selectivi de COX2, acționează prin blocarea numai a enzimei COX2. Întrucât unele prostaglandine sunt implicate în producerea durerii și inflamației la locul leziunii din organism, o scădere a producției de prostaglandine determină reducerea durerii și inflamației.

Există multe medicamente din clasa AINS neselective, cuprinzând diclofenac, ibuprofen, naproxen și alte câteva medicamente. Acestea au fost autorizate prin procedură națională în statele membre ale Uniunii Europene și se află pe piață de mulți ani, într-o gamă largă de denumiri comerciale, fiind în general disponibile pe bază de prescripție medicală, deși unele dintre medicamentele

¹ Articolul 5(3) din Regulamentul (CE) nr.726/2004, opinia asupra oricărei probleme științifice privind evaluarea medicamentelor de uz uman.

AINS neselective utilizate pentru tratamente de scurtă durată se eliberează fără prescripție.

De ce au fost reevaluate medicamentele AINS neselective?

În trecut, AINS au fost subiectul unor analize efectuate la nivel european din cauza temerilor legate de riscurile cardiovasculare, reacțiile adverse gastrointestinale (cu afectare gastrică și intestinală) și reacțiilor adverse grave cutanate. CHMP a monitorizat permanent datele de siguranță ale medicamentelor AINS, iar actuala evaluare a fost declanșată de apariția unor noi date de la momentul ultimelor recomandări ale CHMP din 2006.

În 2005, CHMP a analizat datele de siguranță ale inhibitorilor de COX 2. În ceea ce privește siguranța cardiovasculară, acesta a identificat un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice asociate cu aceste medicamente, precum infarct miocardic și accident vascular cerebral. În 2006, CHMP a efectuat o analiză similară asupra medicamentelor AINS neselective și a ajuns la concluzia că nu se poate exclude un mic risc de apariție a evenimentelor trombotice, în special în cazul administrării acestor medicamente în doze mari și pe termen lung. Comitetul a constatat faptul că nivelul de risc poate varia de la un medicament la altul, neexistând însă suficiente date care să confirme aceste diferențe. Ca urmare a acestor analize, pe baza datelor existente, s-a actualizat informația de prescriere pentru fiecare medicament implicat. Cu toate acestea, pentru inhibitorii selectivi de COX2 s-au elaborat contraindicații și atenționări mai restrictive decât pentru medicamentele AINS neselective, pentru a reflecta riscul cardiovascular crescut. CHMP a recomandat, deși beneficiile AINS depășeau riscurile, aceste medicamente trebuie utilizate la cea mai mică doză eficace și cu cea mai scurtă durată de tratament posibilă.

Fiind necesare date suplimentare rezultate din studii privind siguranța medicamentelor AINS neselective, CHMP a recomandat Comisiei Europene să finanțeze cercetări epidemiologice independente asupra siguranței acestor medicamente (studii populaționale privind cauzele și distribuția bolii). Prin urmare, s-a inițiat un proiect de cercetare independent, denumit „Siguranța medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene” (SOS). Din anul 2006, rezultatele obținute din proiectul SOS și alte studii au furnizat date suplimentare referitoare la riscul de accident vascular, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și alte complicații cardiovasculare asociate cu utilizarea medicamentelor AINS neselective.

Din această cauză, în octombrie 2011, la solicitarea autorității competente în domeniul medicamentului din Marea Britanie (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency = MHRA), CHMP a inițiat o reevaluare a noilor

date referitoare la riscul cardiovascular asociat cu utilizarea medicamentelor AINS neselective.

Ce informații a evaluat CHMP?

CHMP a avut în vedere toate datele apărute începând cu 2006. Acestea provin din noi studii epidemiologice sau meta-analize ale unor studii clinice și epidemiologice anterioare (în care se cumulează și se analizează împreună date din mai multe studii).

Majoritatea datelor se refereau la trei dintre cele mai răspândite medicamente AINS – diclofenac, ibuprofen și naproxen. Cu toate acestea, studiile au furnizat și date privitoare la alte câteva medicamente, precum etodolac, indometacin, ketoprofen, ketorolac, meloxicam, nabumeton, nimesulid și piroxicam.

Care sunt concluziile CHMP?

CHMP a considerat că, din cauza metodologiei folosite și a populațiilor studiate, toate datele apărute recent din studii prezintă limitări serioase. Majoritatea datelor proveneau din studii epidemiologice, în care se comparau populații aflate în tratament cu un anumit medicament cu populații care nu utilizau respectivul medicament, în timp ce datele provenite din studii clinice în care AINS era comparat cu un tratament de referință, în condiții mai bine controlate științific, erau limitate. Totodată, pentru oricare dintre medicamentele AINS neselective, existau puține date referitoare la efectele diferitelor doze și durate de tratament.

Pentru naproxen și ibuprofen, CHMP a ajuns la concluzia că datele cele mai recent apărute privind riscul cardiovascular sunt în concordanță cu concluziile anterioare ale CHMP. Nu se poate exclude posibilitatea unui risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice, în special în cazul utilizării acestor medicamente în doze mari și pe termen lung. Prin urmare, CHMP a decis că informațiile actuale de prescriere reflectă în mod adecvat riscul cardiovascular cunoscut care se asociază cu aceste medicamente.

Pentru diclofenac, CHMP a ajuns la concluzia că studiile recente concordau și acestea cu datele anterioare privind riscul crescut de infarct miocardic, accident vascular și alte evenimente trombotice. Totuși, datele avute în prezent la dispoziție indicau în mod consecvent existența unui risc este mai mare în cazul diclofenac-ului comparativ cu alte medicamente AINS neselective larg răspândite, care este comparabil cu riscul specific inhibitorilor selectivi de COX2.

Deși riscul asociat cu diclofenac este numai ușor crescut față de alte AINS neselective, CHMP a considerat că ar fi adecvată o evaluare suplimentară, prin

care să se stabilească dacă recomandările și atenționările existente asupra riscului cardiovascular pentru medicamentele care conțin diclofenac sunt corespunzătoare.

Pentru alte AINS neselective, nu există suficiente date care să permită CHMP formularea unor concluzii ferme asupra riscului cardiovascular. Prin urmare, CHMP a ajuns la concluzia că, în acord cu recomandările actuale, nu se poate exclude posibilitatea unui risc crescut asociat cu utilizarea acestor medicamente.

Ce urmează în continuare?

Conform solicitării oficiale a Marii Britanii din 17 octombrie 2012, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) al Agenției Europene a Medicamentului va realiza o evaluare pentru diclofenac, care va demara la întâlnirea PRAC din 29-31 octombrie 2012. În plus față de datele din studiile publicate evaluate de CHMP, PRAC va solicita depunerea de către companiile distribuitoare de medicamente care conțin diclofenac a unor date relevante pentru aceasta analiză. PRAC va face recomandări asupra necesității unor acțiuni de reglementare, precum actualizarea recomandărilor și atenționărilor existente privind riscul cardiovascular pentru medicamentele care conțin diclofenac.

Care sunt recomandările pentru medici și pacienți?

- Medicamentele AINS neselective se pot în continuare utiliza în conformitate cu versiunea curentă a informațiilor despre medicament pentru fiecare medicament în parte. Recomandările actuale de prescriere nu s-au modificat în urma evaluării CHMP.
- Toate medicamentele AINS neselective trebuie administrate în cea mai mică doză eficientă și cu cea mai scurtă durată de tratament posibilă, în conformitate cu actualele recomandări de prescriere.
- Medicii trebuie să aibă în vedere informația despre riscul cardiovascular și alte riscuri prezentată în informațiile despre medicament pentru medicamentele AINS neselective. La alegerea tratamentului adecvat pentru fiecare pacient, aceștia trebuie să respecte precauțiile relevante și să țină cont de nivelul cunoscut de risc al fiecărui medicament.
- Pentru orice întrebări, pacienții trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului.