



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. září 2013
EMA/592685/2013

Nové bezpečnostní doporučení pro diklofenak

Nová opatření s cílem minimalizovat kardiovaskulární rizika

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) dne 28. června 2013 schválila většinou hlasů nové bezpečnostní doporučení pro léčivé přípravky obsahující diklofenak, které jsou podávány ve formě tobolek, tablet, čípků nebo injekcí, navržené tak, aby účinkovaly na celé tělo (což je známo jako systémový účinek). Nové doporučení má za cíl minimalizovat rizika účinků těchto léčivých přípravků na srdce a krevní oběh.

Toto doporučení následovalo po přezkumu Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky, který zjistil, že účinky systémového diklofenaku na srdce a oběh jsou podobné jako u selektivních inhibitorů COX-2, další skupiny léčiv proti bolesti. To platí zejména tehdy, pokud se diklofenak užívá ve vysoké dávce a při dlouhodobé léčbě. Výbor PRAC proto doporučil, aby u diklofenaku byla použita stejná opatření, která jsou již zavedena za účelem minimalizace rizika krevních sraženin v tepnách u selektivních inhibitorů COX-2.

Skupina CMDh souhlasila se závěrem výboru PRAC, že ačkoli přínosy systémového diklofenaku stále převyšují rizika, tato rizika jsou podobná rizikům u inhibitorů COX-2, a schválila doporučení, aby byla použita podobná opatření.

Stanovisko skupiny CMDh bylo zasláno Evropské komisi, která ho dne 25. září 2013 potvrdila a přijala konečné právně závazné rozhodnutí pro celou EU.

Diklofenak je široce rozšířený léčivý přípravek pro úlevu od bolesti a zánětu, zejména u bolestivých stavů, např. artritidy. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných „nesteroidní protizánětlivá léčiva“ (NSAID). Bezpečnost NSAID v rámci EU pečlivě sledují regulační orgány. Přezkoumání těchto léčivých přípravků provedené v letech 2005, 2006 a 2012 potvrdilo, že NSAID jsou jako třída léčiv spojeny s mírně zvýšeným rizikem arteriálních tromboembolických příhod (krevních sraženin v tepnách), zejména u pacientů s existujícím onemocněním srdce či cirkulace nebo s určitými kardiovaskulárními rizikovými faktory, což v některých případech vedlo k srdeční příhodě nebo mozkové mrtvici, zejména při užívání vysokých dávek a po dlouhou dobu.

U této třídy přípravků platí upozornění na toto riziko a informace o přípravku u všech NSAID doporučují, aby tyto léčivé přípravky byly užívány v nejnižší účinné dávce po nejkratší možnou dobu nutnou ke zvládnutí symptomů. Protože je známo, že riziko je poněkud vyšší u podskupiny NSAID zvané selektivní inhibitory COX-2, jsou v informacích o přípravku těchto léčivých přípravků doporučena zvýšená opatření k minimalizaci rizika.



Přezkoumání diklofenaku výborem PRAC bylo zahájeno v říjnu 2012 na požádání britské agentury pro regulaci léčivých přípravků, MHRA, v rámci reakce na zjištění z přezkoumání NSAID v roce 2012. Toto přezkoumání zjistilo mírně zvýšené riziko těchto kardiovaskulárních nežádoucích účinků u diklofenaku oproti dalším NSAID – zvýšení bylo podobné tomu, které bylo pozorováno u inhibitorů COX-2.

Kardiovaskulární riziko u NSAID závisí na rizikových faktorech přítomných u dané osoby, např. na vysokém krevním tlaku a hladinách cholesterolu a také na přítomných onemocnění srdce a krevního oběhu. Existuje pravděpodobnost, že přibližně u 8 osob z 1 000 se středně závažným onemocněním srdce dojde během jednoho roku k infarktu. Lze předpokládat, že celkový počet srdečních příhod u lidí se středně závažným rizikem by se mohl zvýšit přibližně o 3 případy za rok na každých 1 000 osob léčených diklofenakem (na 11 osob z 1 000 za rok).

Informace pro pacienty

- Celkově jsou přínosy tohoto léčivého přípravku vyšší než jeho rizika, ale u pacientů, kteří užívají systémový diklofenak pravidelně, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a po dlouhá období, existuje malé riziko srdeční příhody nebo mozkové mrtvice. Jestliže 1 000 pacientů se středně závažným rizikem užívá diklofenak po dobu jednoho roku, představuje to přibližně 3 případy srdeční příhody navíc ve srovnání s pacienty, kteří diklofenak neužívají.
- Riziko u diklofenaku se ještě zvyšuje, pokud u vás již existuje vyšší riziko, proto se používání nedoporučuje, jestliže jste prodělal/a srdeční příhodu či mozkovou mrtvici, pokud máte srdeční selhání, blokádu krevních cév v srdci či mozku nebo pokud jste podstoupil/a operaci z důvodu vyčištění či přemostění takové blokády nebo problémy, které způsobují omezení krevního oběhu ve vašich končetinách.
- Jestliže se u vás vyskytují další rizikové faktory, např. vysoký krevní tlak, vysoký cholesterol v krvi, diabetes, nebo jestliže kouříte, bude muset váš lékař rozhodnout, zda byste měli diklofenak užívat a rozhodnutí i nejlepší způsob užívání.
- Jestliže jste na dlouhodobé léčbě diklofenakem, bude nutné vaši léčbu přezkontrolovat, aby bylo zajištěno, že je pro vás stále vhodná. Při další plánované kontrole to konzultujte se svým předepisujícím lékařem.
- Léčbu byste neměli přerušovat bez konzultace se svým lékařem.
- Pokud máte jakékoli otázky, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Údaje z klinických studií i epidemiologické údaje konzistentně ukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo mozkové mrtvice) spojené s užíváním diklofenaku, zvláště ve vysoké dávce (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě.
- Užívání diklofenaku je kontraindikováno u pacientů s městnavým srdečním selháním (NYHA třída II-IV), ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen nebo cerebrovaskulárním onemocněním.
- Pacienti s významnými rizikovými faktory kardiovaskulárních příhod (např. hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem mellitem, kouřením) by měli být diklofenakem léčeni pouze po pečlivém zvážení.
- Protože se kardiovaskulární rizika diklofenaku mohou zvyšovat s dávkou a trváním expozice, měly by se diklofenak používat po nejkratší možnou dobu a v nejnižší účinné denní dávce. Pacientova potřeba symptomatické úlevy i odpověď na léčbu by měly být pravidelně znovu hodnoceny.

- Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem by u všech pacientů dostávajících pravidelnou terapii diklofenakem měla být léčba při další plánované kontrole přezkoumána.

Další informace o přezkoumání bezpečnosti v rámci EU:

- Účinnost diklofenaku je dobře prokázána. Údaje z předchozích přezkoumání provedených v letech 2005, 2006 a 2012 naznačily zvýšené relativní riziko arteriálních tromboembolických příhod, které bylo o něco vyšší než u jiných běžně předepisovaných NSAID a v některých případech i stejně vysoké či vyšší než riziko pozorované u určitých inhibitorů COX-2. Omezený charakter údajů ztížil na počátku kvantifikaci rizika, ale z přezkoumání z roku 2012 již vyplývá konzistentní obraz. Poslední přezkoumání výborem PRAC bylo tudíž zahájeno zejména proto, aby byl zhodnocen poměr přínosů a rizik systémového diklofenaku.
- Výbor PRAC dále přezkoumal dostupné údaje včetně několika nových studií typu case-control a kohortových studií, post-hoc analýzu údajů z programu MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)¹ a metaanalýzu konzorcia Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration², která zahrnovala přes 600 klinických studií. Druhá metaanalýza zjistila, že v porovnání s placebem bylo riziko významných cévních příhod zvýšeno přibližně o třetinu u inhibitoru COX-2 (poměr míry výskytu [RR] 1,37, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,14–1,66; p = 0,0009) nebo u diklofenaku (1,41, 1,12–1,78; p = 0,0036), zejména díky vzestupu závažných koronárních příhod (koxiby: 1,76, 1,31–2,37; p = 0,0001; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; p = 0,0032). Celkově v porovnání s placebem rozřazení ve studii k diklofenaku či koxibu způsobilo okolo tří dalších významných vaskulárních příhod na 1 000 účastníků za rok, přičemž jedna příhoda vedla ke smrti; u jedinců s vysokým rizikem přibližně sedm nebo osm dalších osob mělo významnou vaskulární příhodu, z nichž dvě byly fatální. Ačkoli je pravděpodobné, že riziko je závislé na dávce, byl výbor PRAC toho názoru, že kardiovaskulární riziko trombózy nelze vyloučit u žádné dávky diklofenaku, zejména u pacientů s předem existujícími přidruženými onemocněními.

Diklofenak je účinný při omezování zánětu a bolesti. Nicméně vzhledem k tomu, že se zdá, že kardiovaskulární riziko systémového diklofenaku je podobné jako u selektivních inhibitorů COX-2, byl výbor toho názoru, že všechna opatření pro minimalizaci rizik uplatněná u inhibitorů COX-2 s ohledem na kardiovaskulární riziko platí také u diklofenaku. Informace o přípravku budou pozměněny a zdravotničtí pracovníci předepisující nebo dávající systémový diklofenak obdrží další vhodné informace na národní úrovni.

Odkazy

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, a kol. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cardiovasc Ther. 2012; 30\(6\): 342-50.](#)
2. [Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013. doi:10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9.](#)

Více o léčivém přípravku

Diklofenak je registrován k úlevě od bolesti a zánětu u širokého spektra onemocnění, včetně artritických onemocnění a akutních muskuloskeletárních poruch. V současnosti je k dispozici v Evropské unii (EU) v řadě různých lékových forem. Většina lékových forem je určena pro systémové použití (podávána jako léčba v celém těle, cestou perorálních nebo injekčních léčivých přípravků), kterých se týká tento přehled. Léčivé přípravky obsahující diklofenak jsou registrovány cestou

vnitrostátních schvalovacích postupů ve členských státech EU a jsou k dispozici po řadu let pod širokým spektrem obchodních názvů.

Diklofenak je NSAID. Tradiční NSAID blokují účinky dvou enzymů ze skupiny cyklooxygenáz (COX) známých jako COX-1 a COX-2, což má za následek sníženou produkci látek zvaných prostaglandiny. Protože některé prostaglandiny se účastní vzniku bolesti a zánětu v místech poranění nebo poškození v těle, snížená tvorba prostaglandinů bolest a zánět redukuje. Kromě diklofenaku zahrnují široce používané NSAID také ibuprofen a naproxen. Podskupina NSAID zvaná „selektivní inhibitory COX-2“ (také známá jako „koxiby“) působí spíše bloádou enzymu COX-2 než bloádou obou.

Více o postupu

Přezkoumání systémového diklofenaku bylo zahájeno dne 31. října 2012 na žádost agentury Spojeného království pro léčivé přípravky podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Přezkoumání těchto údajů provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Protože léčivé přípravky obsahující diklofenak jsou všechny registrovány vnitrostátně, doporučení výboru PRAC bylo zasláno koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala konečné stanovisko. Skupina CMDh, orgán reprezentující členské státy EU, zodpovídá za zajištění sjednocených bezpečnostních norem u léčivých přípravků registrovaných národními postupy v celé EU.

Protože stanovisko skupiny CMDh bylo většinou přijato, bylo zasláno Evropské komisi, která ho potvrdila a přijala konečné, právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

Kontakt na naše tiskové mluvčí

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu