



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 Σεπτεμβρίου 2013  
EMA/592685/2013

## Νέες συμβουλές σχετικά με την ασφάλεια της δικλοφαινάκης

### Νέα μέτρα για την ελαχιστοποίηση των καρδιαγγειακών κινδύνων

Στις 28 Ιουνίου 2013, η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) υιοθέτησε κατά πλειοψηφία νέες συμβουλές σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικλοφαινάκη υπό μορφή καψακίων, δισκίων, υποθέτων ή ενέσεων και τα οποία αναμένεται να επηρεάζουν ολόκληρο τον οργανισμό (συστημική επίδραση). Οι νέες συμβουλές έχουν ως στόχο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων για την καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα από τη χρήση των εν λόγω φαρμάκων.

Οι συμβουλές που διατυπώνονται προέκυψαν κατόπιν επανεξέτασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, η οποία διαπίστωσε ότι οι επιδράσεις των συστημικών παρασκευασμάτων δικλοφαινάκης στην καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα είναι παρόμοιες με αυτές των εκλεκτικών αποκλειστών COX-2, μιας άλλης κατηγορίας αναλγητικών. Αυτό ισχύει ιδίως όταν η δικλοφαινάκη χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις και στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας. Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε για τη δικλοφαινάκη την υιοθέτηση των ίδιων προφυλάξεων που λαμβάνονται ήδη με τους εκλεκτικούς αποκλειστές COX-2 για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων δημιουργίας θρόμβων αίματος στις αρτηρίες.

Η CMDh συμφώνησε με το πόρισμα της PRAC ότι παρά το γεγονός ότι τα οφέλη των συστημικών παρασκευασμάτων δικλοφαινάκης εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, οι εν λόγω κίνδυνοι είναι παρόμοιοι με τους κινδύνους που ενέχουν οι αποκλειστές COX-2 και υιοθέτησε τη σύσταση περί της λήψης παρόμοιων προφυλάξεων.

Η θέση της CMDh υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία στις 25 Σεπτεμβρίου 2013 την ενέκρινε και εξέδωσε νομικά δεσμευτική οριστική απόφαση που ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η δικλοφαινάκη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για την ανακούφιση από τον πόνο και τη φλεγμονή, ειδικότερα σε επώδυνες παθήσεις όπως η αρθρίτιδα. Η δικλοφαινάκη ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η ασφάλεια των ΜΣΑΦ παρακολουθείται στενά στην ΕΕ από τις ρυθμιστικές αρχές. Η επανεξέταση των εν λόγω φαρμάκων που διενεργήθηκε το 2005, το 2006 και το 2012 επιβεβαίωσε ότι τα ΜΣΑΦ ως κατηγορία φαρμάκων σχετίζονται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (δημιουργία θρόμβων αίματος στις αρτηρίες), ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενες καρδιακές νόσους ή παθήσεις του κυκλοφορικού ή με ορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμβάματα τα



οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδίως εάν το φάρμακο χορηγείται σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η προειδοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων έχει ήδη διατυπωθεί, ενώ στις πληροφορίες προϊόντος όλων των ΜΣΑΦ συνιστάται τα εν λόγω φάρμακα να λαμβάνονται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα που κρίνεται απαραίτητο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Καθώς είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος είναι ελαφρώς υψηλότερος για την υποομάδα των ΜΣΑΦ που είναι γνωστά με την ονομασία εκλεκτικοί αποκλειστές COX-2, στις πληροφορίες προϊόντος των εν λόγω σκευασμάτων προτείνονται αυξημένα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Η επανεξέταση της δικλοφαινάκης από την PRAC κινήθηκε τον Οκτώβριο του 2012 κατόπιν αιτήματος του ρυθμιστικού οργανισμού φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου, του MHRA, σε απάντηση των ευρημάτων της επανεξέτασης των ΜΣΑΦ που διενεργήθηκε το 2012. Κατά την τελευταία αυτή επανεξέταση της δικλοφαινάκης εντοπίστηκε μικρός αυξημένος κίνδυνος των εν λόγω καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ, αύξηση παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται με τους αποκλειστές COX-2. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με οποιοδήποτε ΜΣΑΦ εξαρτάται από τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου κάθε ατόμου, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα χοληστερόλης, καθώς επίσης και από οποιαδήποτε υποκείμενη καρδιακή ή κυκλοφορική πάθηση. Περίπου 8 στα 1.000 άτομα που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο καρδιακής νόσου είναι πιθανόν να υποστούν καρδιακή προσβολή σε χρονικό διάστημα ενός έτους. Ο συνολικός αριθμός των καρδιακών προσβολών σε άτομα που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 3 συμβάματα ανά έτος για κάθε 1.000 άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με δικλοφαινάκη (ήτοι σε 11 ανά 1.000 άτομα ανά έτος).

### **Πληροφορίες προς τους ασθενείς**

- Γενικά, τα οφέλη του εν λόγω φαρμάκου υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό, ωστόσο υπάρχει μικρός κίνδυνος καρδιακής προσβολής ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά παρασκευάσματα δικλοφαινάκης τακτικά, ιδίως σε υψηλές δόσεις (150 mg ημερησίως) και για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Εάν 1.000 ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο λάβουν δικλοφαινάκη για ένα έτος, θα παρατηρηθούν περίπου 3 πρόσθετα συμβάματα καρδιακής προσβολής σε αυτούς, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν δικλοφαινάκη.
- Ο κίνδυνος με τη δικλοφαινάκη αυξάνεται περισσότερο εάν ήδη διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο. Συνεπώς, η χρήση του φαρμάκου δεν συνιστάται πλέον εάν έχετε υποστεί στο παρελθόν καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό, εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια, θρόμβωση σε αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς ή του εγκεφάλου ή έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για τη διάνοξη ή παράκαμψη των εν λόγω θρομβώσεων, ή εάν πάσχετε από προβλήματα στο κυκλοφορικό που περιορίζουν τη ροή του αίματος στα άκρα σας.
- Εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή χοληστερόλη αίματος, διαβήτη, ή εάν καπνίζετε, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το εάν πρέπει να λαμβάνετε δικλοφαινάκη, καθώς και τον βέλτιστο τρόπο λήψης της.
- Εάν λαμβάνετε μακροχρόνια θεραπεία με δικλοφαινάκη, η θεραπεία σας θα πρέπει να επανεξεταστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι εξακολουθεί να είναι η κατάλληλη για την περίπτωσή σας. Αυτό μπορείτε να το συζητήσετε με τον συνταγογραφούντα γιατρό σας κατά την επόμενη προγραμματισμένη συνάντησή σας.
- Δεν πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε τη θεραπεία σας χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές και τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν σταθερά έναν αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό) που σχετίζονται με τη χρήση δικλοφαινάκης, ιδίως σε υψηλές δόσεις (150 mg ημερησίως) και στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας.
- Η χρήση της δικλοφαινάκης αντενδείκνυται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ σταδίου II-IV), ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια ή εγκεφαλική αγγειοπάθεια.
- Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα) πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με δικλοφαινάκη μόνο κατόπιν προσεκτικής εξέτασης.
- Καθώς οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι της δικλοφαινάκης ενδέχεται να αυξηθούν ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να επιλέγονται η συντομότερη δυνατή διάρκεια και η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση. Η ανάγκη του ασθενή για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκρισή του στη θεραπεία πρέπει να αξιολογούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν σε τακτική βάση θεραπεία με δικλοφαινάκη πρέπει να επανεξετάσουν τη θεραπεία τους κατά την επόμενη προγραμματισμένη συνάντηση με τον γιατρό τους.

Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την επανεξέταση ασφάλειας σε όλη την ΕΕ:

- Η αποτελεσματικότητα της δικλοφαινάκης είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Ωστόσο, τα δεδομένα από τις προηγούμενες επανεξετάσεις που διενεργήθηκαν το 2005, το 2006 και το 2012 υποδεικνύουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο συμβαμάτων αρτηριακής θρόμβωσης, ο οποίος ορισμένες φορές ήταν μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο άλλων συχνά συνταγογραφούμενων ΜΣΑΦ και σε ορισμένες δε περιπτώσεις, εξίσου μεγάλος ή και μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που παρατηρείται με ορισμένους αποκλειστές COX-2. Οι περιορισμοί των δεδομένων κατέστησαν δυσχερή την ποσοτικοποίηση του κινδύνου αρχικά, αλλά η επανεξέταση του 2012 συνέβαλε στη διαμόρφωση μιας συνεκτικής εικόνας. Ως εκ τούτου, η τελευταία επανεξέταση της PRAC διενεργήθηκε ειδικά για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου των συστημικών σκευασμάτων δικλοφαινάκης.
- Η PRAC εξέτασε εις βάθος τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων δεδομένα από αρκετές νέες μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μελέτες κοόρτης, μια εκ των υστέρων ανάλυση των δεδομένων του προγράμματος MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term, πρόγραμμα μακράς διάρκειας πολυεθνικής μελέτης με ετορικοξίμη και δικλοφαινάκη για την αρθρίτιδα)<sup>1</sup> και μια μετα-ανάλυση<sup>2</sup> που διενεργήθηκε από τη συνεργατική ομάδα Coxib and traditional NSAID Trialists, και περιλάμβανε πάνω από 600 κλινικές δοκιμές. Σύμφωνα με την τελευταία, διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ο κίνδυνος μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων αυξήθηκε κατά περίπου ένα τρίτο με έναν αποκλειστή COX-2 (λόγος συχνότητας εμφάνισης των συμβαμάτων ίσος με 1,37, για διάστημα εμπιστοσύνης 95% οι τιμές κυμαίνονται μεταξύ 1,14-1,66,  $p=0,0009$ ) ή με τη δικλοφαινάκη (1,41, 1,12-1,78,  $p=0,0036$ ), κυρίως λόγω αύξησης στα μείζονα συμβάματα στεφανιαίας νόσου (κοξίμπες: 1,76, 1,31-2,37,  $p=0,0001$ , δικλοφαινάκη: 1,70, 1,19-2,41,  $p=0,0032$ ). Γενικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η δικλοφαινάκη ή η κοξίμη είχαν ως αποτέλεσμα περίπου τρία πρόσθετα μείζονα αγγειακά συμβάματα για κάθε 1.000 συμμετέχοντες ανά έτος, με ένα εξ αυτών να είναι θανατηφόρο. Σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, περίπου επτά ή οκτώ πρόσθετα περιστατικά ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων, εκ των οποίων τα δύο θανατηφόρα. Παρότι ο κίνδυνος φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενος, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θρόμβωσης δεν μπορεί να

αποκλειστεί για καμία δόση της δικλοφαινάκης, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσες συννοσηρότητες.

Η δικλοφαινάκη είναι αποτελεσματική στη μείωση της φλεγμονής και του πόνου. Ωστόσο, δεδομένου ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που παρατηρήθηκε με τα συστημικά σκευάσματα δικλοφαινάκης φαίνεται να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο των εκλεκτικών αποκλειστών COX-2, κρίνεται εύλογο να εφαρμοστούν για τη δικλοφαινάκη τα ίδια μέτρα που εφαρμόζονται για τους αποκλειστές COX-2 για την ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι πληροφορίες του προϊόντος θα τροποποιηθούν και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας που συνταγογραφούν ή διανέμουν συστημικά σκευάσματα δικλοφαινάκης θα λάβουν πρόσθετη κατάλληλη ενημέρωση σε εθνικό επίπεδο.

Βιβλιογραφικές πηγές

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. 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.](#)

---

#### **Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο**

Η δικλοφαινάκη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για την ανακούφιση από τον πόνο και τη φλεγμονή σε ευρύ φάσμα καταστάσεων, μεταξύ των οποίων για τις αρθρικές παθήσεις και τις οξείες μυοσκελετικές διαταραχές. Επί του παρόντος διατίθεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) με τη μορφή διαφόρων σκευασμάτων. Τα περισσότερα σκευάσματα προορίζονται για συστημική χρήση (χορηγούνται ως θεραπεία σε ολόκληρο το σώμα, όπως τα πόσιμα και ενέσιμα φάρμακα) και αποτελούν αντικείμενο της παρούσας επανεξέτασης. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών έγκρισης στα κράτη μέλη της ΕΕ και διατίθενται εδώ και αρκετά χρόνια με διάφορες εμπορικές ονομασίες.

Η δικλοφαινάκη είναι ΜΣΑΦ. Τα καθιερωμένα ΜΣΑΦ δρουν αναστέλλοντας την επίδραση δύο ενζύμων κυκλο-οξυγενάσης (COX), γνωστών ως COX-1 και COX-2, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης ουσιών που ονομάζονται προσταγλανδίνες. Καθώς ορισμένες προσταγλανδίνες συμμετέχουν στην πρόκληση πόνου και φλεγμονής σε σημεία τραυματισμού ή βλάβης στο σώμα, η μειωμένη σύνθεση προσταγλανδινών μειώνει τον πόνο και τη φλεγμονή. Πέρα από τη δικλοφαινάκη, τα ευρέως χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν επίσης ιβουπροφένη και ναπροξένη. Μια υποομάδα ΜΣΑΦ, γνωστή ως «εκλεκτικοί αποκλειστές COX-2» (γνωστή επίσης και ως «κοξίμπες»), δρα αναστέλλοντας κυρίως το ένζυμο COX-2 και όχι αμφότερα τα ένζυμα.

#### **Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία**

Η επανεξέταση των συστημικών σκευασμάτων δικλοφαινάκης ξεκίνησε στις 31 Οκτωβρίου 2012 κατόπιν αιτήματος του οργανισμού φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Η επανεξέταση των συναφών δεδομένων διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC). Λόγω του ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφαινάκη είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία εξέδωσε οριστική γνωμοδότηση. Η CMDh, οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, είναι υπεύθυνη για τη

διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθότι η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία την ενέκρινε και εξέδωσε νομικά δεσμευτική οριστική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ.

### **Στοιχεία επικοινωνίας εκπροσώπων Τύπου του Οργανισμού**

---

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 7418 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)