



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. rujna 2013.
EMA/592685/2013

Novi sigurnosni savjeti za diklofenak

Nove mjere za smanjivanje kardiovaskularnih rizika

Dana 28. lipnja 2013. Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za lijekove za ljude (CMDh) potvrdila je većinu novih sigurnosnih savjeta za lijekove koji sadrže diklofenak, a koji se primjenjuju u obliku kapsula, tableta, čepića ili injekcija, te su namjeni za djelovanje po cijelom tijelu (poznato pod nazivom sistemsko djelovanje). Nove mjere usmjerene su na smanjivanje rizika učinka ovih lijekova na srce i cirkulaciju.

Nakon pregleda kojeg je provelo Povjerenstva za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove utvrđeno je da je djelovanje sistemskog diklofenaka na srce i cirkulaciju slično djelovanju selektivnih inhibitora COX-2, druge grupe analgetika. Ovo je posebice primjenjivo u slučajevima kada se diklofenak koristi u velikoj dozi i za dugotrajne terapije. Stoga je preporuka PRAC-a da se iste mjere opreza, koje se već primjenjuju za smanjivanje rizika od krvnih ugrušaka u arterijama selektivnim inhibitorima COX-2, primjene i na diklofenak.

CMDh je suglasan sa zaključkom PRAC-a da iako koristi sistemskog diklofenaka još uvijek nadmašuju rizike, ti su rizici slični rizicima inhibitora COX-2, te je potvrdio preporuke da se slične mjere opreza moraju primijeniti.

Stav CMDh-a dostavljen je Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i usvojila kao konačnu pravno obvezujuću odluku na razini EU-a dana 25. rujna 2013.

Diklofenak je lijek široke primjene za ublažavanje boli i upale, posebice u slučaju bolnih stanja poput artritisa. Ubraja se u grupu lijekova „nestereoidni protuupalni lijekovi“ (NSAR-ovi). Regulatorna tijela EU-a pažljivo nadziru sigurnost NSAID-ova. Pregledi ovih lijekova provedeni 2005., 2006. i 2012. godine potvrdili su da su NSAID-ovi kao klasa povezani s malim povećanim rizikom od arterijskih tromboembolijskih poremećaja (krvnih ugrušaka u arterijama), posebice u bolesnika s latentnim stanjima srca i cirkulacije ili s određenim kardiovaskularnim rizičnim faktorima, koji u određenim slučajevima mogu uzrokovati infarkt miokarda ili moždani udar, posebice u velikim dozama ili tijekom duljih vremenskih razdoblja.

Upozorenje za klasu ovog rizika je na snazi i informacije o proizvodu za sve NSAID-ove preporučaju da se ti lijekovi koriste u najmanjim učinkovitim dozama tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma. S obzirom da je poznato da postoji nešto veći rizik s podgrupom NSAID-ova poznatih pod nazivom selektivni inhibitori COX-2, povećane mjere za smanjivanje rizika preporučuju se u njihovim informacijama o proizvodu.



Postupak pregleda diklofenaka koji je proveo PRAC pokrenut je u listopadu 2012. na zahtjev regulatorne agencije za lijekove Ujedinjenog Kraljevstva (MHRA) u listopadu 2012. godine kao reakcija na nalaze iz 2012. utvrđena pregledom NSAID-ova. Posljednji je identificirao malo povećani rizik ovih kardiovaskularnih nuspojava s diklofenakom u usporedbi s drugim NSAID-ovima - povećanje slično onome koje je uočeno s inhibitorima COX-2. Kardiovaskularan rizik svakog NSAID-a ovisi o latentnim faktorima rizika osobe, poput primjerice visokog krvnog tlaka i razina kolesterola kao i bilo kojeg latentnog stanja srca ili cirkulacije. Kod otprilike 8 na 1.000 osoba izloženih umjerenom riziku od bolesti srca izgledno je da će doživjeti infarkt miokarda tijekom jedne godine. Očekuje se povećanje ukupnog broja infarkta miokarda u osoba izloženih umjerenom riziku za otprilike 3 slučaja godišnje na svakih 1.000 osoba koje se liječe diklofenakom (do 11 na 1.000 osoba godišnje).

Informacije za bolesnike

- Sveukupno gledano, koristi ovog lijeka nadmašuju s njim povezane rizike, no postoji mali rizik od infarkta miokarda ili moždanog udara u bolesnika koji redovito primaju sistemski diklofenak, posebice u velikim dozama (150 mg dnevno) te tijekom dugih vremenski razdoblja. Ako je 1.000 bolesnika izloženih umjerenom riziku uzimalo diklofenak tijekom godine dana, nastupila bi dodatna 3 slučaja infarkta miokarda u usporedbi s bolesnicima koji ne uzimaju diklofenak.
- Rizik s diklofenakom povećava se još više ako ste već izloženi visokom riziku, tako da se uporaba više ne preporuča ako ste već imali infarkt miokarda, moždani udar ili srčani zastoj, začepljenja krvnih žila do srca ili mozga odnosno kirurški zahvat s ciljem uklanjanja ili premoštenja takvih začepljenja, ili problema sa cirkulacijom koji ograničavaju protok krvi do udova.
- Ako imate druge faktore rizika poput visokog krvnog tlaka, visokog krvnog kolesterola, dijabetesa, ili ako pušite, Vaš liječnik treba ocijeniti trebete li uzimati diklofenak i najbolji način primjene.
- Ako Vas dugoročno liječe diklofenakom, liječenje se mora ponovno procijeniti kako bi se osiguralo je li to liječenje još uvijek najbolje rješenje za Vas. Savjetujte se s liječnikom koji vam propisuje lijekove pri sljedećem zakazanom pregledu.
- Liječenje se ne smije prekinuti bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.
- Ako imate bilo kakvih pitanja, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Informacije za zdravstvene djelatnike

- Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci kontinuirano ukazuju na povećani rizik od arterijsko trombotičkih poremećaja (primjerice za infarkt miokarda ili moždani udar) povezanih s uporabom diklofenaka, posebice u velikoj dozi (150 mg dnevno) i pri dugotrajnom liječenju.
- Uporaba diklofenaka kontraindicirana je u bolesnika s utvrđenom zastojnom insuficijencijom (NYHA klas II-IV), ishemičnom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću i cerebrovaskularnom bolešću.
- Bolesnici sa značajnim faktorima rizika za kardiovaskularne poremećaje (primjerice hipotenziju, hiperlipidemiju, dijabetes mellitus, pušenje) trebaju se nakon pažljivog razmatranja liječiti samo diklofenakom.
- S obzirom na to da se kardiovaskularni rizici diklofenaka mogu povećati s dozom i dužim uzimanjem, trebaju se primjenjivati što je kraće moguće u najmanjoj djelotvornoj dnevnoj dozi. Potreba za simptomatskim ublažavanjem i odgovor na terapiju bolesnika trebaju se periodički ponovno ocjenjivati.

- U svjetlu prethodno navedenog, svi bolesnici koji primaju redovitu terapiju diklofenaka moraju se pregledati pri sljedećem zakazanom pregledu.

Daljnje informacije o sigurnosnom pregledu na razini EU-a:

- Djelotvornost diklofenaka dobro je utvrđena. No, podaci iz pregleda prethodno provedenih u 2005., 2006. i 2012. godini nagovještaju povećani relativan rizik arterijsko tromboembolijskih poremećaja koji su u pojedinačnim slučajevima bili veći od rizika za druge često propisane NSAID-ove, a u pojedinim slučajevima podjednako velik ili veći od rizika uočenog s određenim inhibitorima COX-2. Ograničenja u podacima otežala su kvantifikaciju početnog rizika, no konzistentna slika stvorena je do pregleda provedenog 2012. godine. Posljednji pregled PRAC-a je stoga pokrenut sa specifičnim ciljem ocjene omjera koristi i rizika sistemskog diklofenaka.
- Nadalje, PRAC je ocijenio dostupne podatke, uključujući nekoliko novih prikaza kontrolnih slučajeva i kohortnih ispitivanja, post-hoc analizu podataka iz programa MEDAL (*engl.* Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term),¹ i meta-analize² provedene za tradicionalnu suradnju osoba koje sudjeluju u ispitivanju koksiba i NSAID-a, koje je uključivalo više od 600 kliničkih ispitivanja. Potonjim je utvrđeno da je u usporedbi s placebom rizik od većih vaskularnih poremećaja povećan za otprilike jednu trećinu s inhibitorom COX-2 (omjer stope [RR] 1.37, 95% interval pouzdanosti [CI] 1.14-1.66; p=0.0009) ili diklofenakom (1.41, 1.12-1.78; p=0.0036), uglavnom uslijed povećanja ozbiljnijih koronarnih poremećaja (koksibi: 1.76, 1.31-2.37; p=0.0001; diklofenak: 1.70, 1.19-2.41; p=0.0032). Cjelokupno gledano, u usporedbi s placebom alokacija na diklofenak ili koksib uzrokovala je otprilike tri dodatna velika vaskularna poremećaja na 1.000 poremećaja godišnje, pri čemu je jedan takav poremećaj uzrokovao smrt; u slučaju visoko rizičnih pojedinaca, otprilike sedam ili osam osoba više imalo je ozbiljniji vaskularni poremećaj, od kojih su dva bila smrtonosna. Iako je izgledno da rizik ovisi o dozi, PRAC smatra da se kardiovaskularan trombotični rizik ne može isključiti u svim dozama diklofenaka, a posebice u bolesnika s prethodno postojećim komorbiditetima.

Diklofenak je djelotvoran u smanjivanju upale i boli. No, uzimajući u obzir da se kardiovaskularan rizik sa sistemskim diklofenakom čini sličan riziku selektivnih inhibitora COX-2, smatra se da se svaka mjera smanjivanja rizika određena za inhibitore COX-2 s obzirom na kardiovaskularne rizike mora primijeniti na diklofenak. Informacije o proizvodu bit će dopunjene, a zdravstveni djelatnici koji propisuju ili izdaju sistemski diklofenak zaprimat će daljnju odgovarajuću komunikaciju na nacionalnoj razini.

Reference

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.](#)

Više o lijeku

Diklofenak je odobren za ublažavanje boli i upale za široki raspon stanja, uključujući artritična stanja i akutne muskuloskeletalne poremećaje. Trenutno je dostupan u Europskoj uniji (EU) u nizu različitih formulacija. Većina formulacija su sistemske uporabe (i primjenjuju se kao terapija kroz cijelo tijelo, poput peroralnih lijekova i lijekova za injekciju), koji su obuhvaćeni trenutnim pregledom. Lijekovi koji sadrže diklofenak odobreni su nacionalnim postupcima za odobravanje u državama članicama EU-a i dostupni su već dugi niz godina pod nizom različitih trgovačkih naziva.

Diklofenak je NSAID. Tradicionalni NSAID-i djeluju blokirajući učinke dva enzima ciklo-oksigenaze (COX), poznatih pod nazivima COX-1 i COX-2, što rezultira smanjenom proizvodnjom tvari naziva prostaglandina. S obzirom na da su određeni prostaglandini uključeni u uzrokovanje boli i upala u mjestima ozljede ili oštećenja u tijelu, smanjenom proizvodnjom prostaglandina smanjuje se bol i upala. Uz diklofenak, NSAID-ovi široke uporabe također uključuju ibuprofen i naproksen. Podgrupa NSAID-ova, naziva „selektivni inhibitori COX-2“ (također poznati pod nazivom „koksibi“), djeluju blokirajući enzim COX-2, a ne oboje.

Više o postupku

Pregled sistemskog diklofenaka pokrenut je dana 31. listopada 2012. na zahtjev agencije za lijekove Ujedinjene Kraljevine, sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EC.

Pregled ovih podataka prvo je provelo Povjerenstvo za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC-a). Lijekovi koji sadrže diklofenak odobreni su nacionalno, preporuke PRAC-a dostavljene su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za lijekove za ljude (CMDh), koja je usvojila konačno mišljenje. CMDh, tijelo koje predstavlja države članice EU-a, odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene u nacionalnim postupcima na razini EU-a.

S obzirom da je stav CMDh-a usvojen većinom glasova, dostavljen je Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i usvojila kao konačnu pravno obvezujuću odluku na razini EU-a.

Kontaktirajte naše djelatnike za tisak

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu