



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. szeptember 25.  
EMA/592685/2013

## A diklofenákkal kapcsolatos új biztonsági tanácsok Új intézkedések a szív- és érrendszeri kockázatok minimalizálása érdekében

2013. június 28-án a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) csoport többségi szavazattal új biztonsági tanácsokat fogadott el a kapszula, tablettá, kúp vagy injekció formájában alkalmazott diklofenákokat tartalmazó, a szervezet egészére hatással lévő (azaz szisztémás hatású) gyógyszerekre vonatkozóan. Az új tanácsok célja, hogy minimalizálják az ilyen gyógyszerek szívre és keringésre gyakorolt hatásainak kockázatát.

Ezt megelőzően az Európai Gyógyszerügynökség farmakovigilanciái kockázatelemzési bizottsága (PRAC) által végzett vizsgálat során azt találták, hogy a szisztémás hatású diklofenák szívre és keringésre gyakorolt hatásai hasonlóak a szelektív COX-2-gátlókéhoz (egy másik fájdalomcsillapító hatású gyógyszercsoport). Ez különösen igaz azokban az esetekben, amikor a diklofenákokat nagy dózisban és hosszú ideig alkalmazzák. A PRAC ezért azt javasolta, hogy a diklofenák esetében ugyanazokat az óvintézkedéseket alkalmazzák, amelyek a szelektív COX-2-gátlókra vonatkozóan már érvényben vannak az artérián belüli vérrögképződés kockázatának minimalizálására.

A CMDh egyetértett a PRAC azon következtetésével, hogy noha a szisztémás diklofenák-készítmények előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat, ezek a kockázatok hasonlóak a COX-2-gátlóknál észlelt kockázatokhoz, így jóváhagyta azt az ajánlást, miszerint hasonló óvintézkedéseket kell alkalmazni.

A CMDh megküldte álláspontját az Európai Bizottság részére, amely megerősítette azt, és 2013. szeptember 25-én végleges, az Európai Unió egész területén kötelező érvényű határozatot hozott.

A diklofenák a fájdalom és a gyulladás csökkentésére, különösen fájdalommal járó állapotok, például artritisz esetén széles körben alkalmazott gyógyszer. Az úgynevezett „nemszteroid gyulladáscsökkentők” (NSAID-ok) csoportjába tartozik. Az NSAID-ok biztonságosságát az Európai Unió szabályozó hatóságai szorosan nyomon követik. Ezeknek a gyógyszereknek a 2005., 2006. és 2012. években elvégzett felülvizsgálatai megerősítették, hogy az NSAID-ok csoportjába tartozó gyógyszerek kis mértékben növelik az artériás tromboembóliás események (az artériákban kialakuló vérrögök) kockázatát, különösen szív- vagy érrendszeri betegségben szenvedőknél, illetve bizonyos szív- és érrendszeri kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél - ez bizonyos esetekben szívroham vagy stroke előfordulásához vezetett, különösen nagy dózisok alkalmazása és hosszan tartó kezelés esetén.

Ezzel a kockázattal összefüggésben az egész csoportra vonatkozó figyelmeztetés van érvényben, és minden NSAID termék tájékoztatójában az a javaslat szerepel, hogy ezeket a gyógyszereket a tünetek



kezeléséhez szükséges legalacsonyabb hatásos dózisban és a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. Tekintettel arra, hogy ez a kockázat köztudottan valamivel nagyobb az NSAID-ok egyik alcsoportja, az úgynevezett szelektív COX-2-gátlók esetében, ezen készítmények terméktájékoztatójában további kockázatminimalizáló intézkedések szerepelnek.

A diklofenákkal kapcsolatos PRAC felülvizsgálat az angol gyógyszerügyi szabályozó ügynökség, az MHRA kérésére indult 2012 októberében, az NSAID-ok 2012-ben elvégzett felülvizsgálatának eredményei alapján. Ez a felülvizsgálat azt igazolta, hogy a többi NSAID-dal összevetve a diklofenák esetében valamivel nagyobb ezeknek a szív- és érrendszeri mellékhatásoknak a kockázata, és hasonló mértékben növekedett, mint a COX-2-gátlók esetében. Az NSAID készítményekkel összefüggő szív- és érrendszeri kockázat függ a betegnél jelenlévő kockázati tényezőktől, például a magas vérnyomástól és a koleszterinszinttől, valamint a fennálló szív- vagy keringési problémáktól. A szívbetegség tekintetében közepes kockázati csoportba tartozók körében 1000 ember közül 8 esetben valószínűsíthető 1 éven belül szívroham előfordulása. A közepes kockázati csoportba tartozó betegeknek a diklofenák kezelés 1000 embert alapul véve évente várhatóan 3-mal növelné meg a szívrohamok számát (azaz diklofenák-kezelés mellett az arány évente 1000 emberből 11 lenne).

### **Tájékoztató a betegek számára**

- A gyógyszer előnyei összességében meghaladják a kockázatait, de a rendszeres szisztémás diklofenák-kezelésben részesülő betegeknél fennáll a szívroham vagy agyérgörcs kismértékű kockázata, különösen nagy adagok (napi 150 mg) alkalmazása vagy hosszú távú terápia esetén. Ha egy éven át 1000 közepes kockázati csoportba tartozó beteg szedne diklofenácot, akkor közöttük 3-mal több lenne a szívroham esetek száma azokhoz a betegekhez képest, akik nem szednek diklofenácot.
- A diklofenákkal összefüggő kockázat fokozottabb, ha Ön eleve nagyobb kockázati csoportba tartozik, ezért ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazása a továbbiakban nem javasolt, ha Önnek korábban már volt szívrohama vagy agyérgörcse, szívelégtelenségben szenved, szív- vagy agyi érelzáródása volt, érelzáródást megszüntető műtéten esett át, vagy a végtagok vérellátását rontó keringési problémákkal küzd.
- Ha más kockázati tényezők állnak fenn Önnél (pl. magas vérnyomás, magas koleszterinszint, cukorbetegség vagy dohányzás), kezelőorvosának mérlegelnie kell, hogy adható-e Önnek diklofenák, és ha igen, akkor mi a kezelés legmegfelelőbb módja.
- Ha Ön már hosszú ideje diklofenák-kezelést kap, akkor felül kell vizsgálni, hogy az még mindig biztosan megfelelő-e az Ön számára. A következő látogatás alkalmával beszéljen erről a gyógyszerrel felíró orvossal.
- Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt előtte megbeszélné kezelőorvosával.
- Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára**

- A klinikai vizsgálati és epidemiológiai adatok egybehangzóan arra utalnak, hogy a diklofenák alkalmazása esetén növekszik az artériás thromboticus események (például a myocardialis infarctus vagy a stroke) kockázata, különösen nagy dózis (napi 150 mg) alkalmazása és hosszan tartó kezelés esetén.
- A diklofenák alkalmazása ellenjavallt igazolt pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV), ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás érbetegség és cerebrovascularis betegség esetén.

- A cardiovascularis események szempontjából jelentős kockázati tényezőkkel (pl. hipertónia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) rendelkező betegeknél a diklofenák kizárólag alapos mérlegelés után alkalmazható.
- Mivel a diklofenák okozta cardiovascularis kockázat az alkalmazott adaggal és a kezelés időtartamával egyenes arányban nőhet, a lehető legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni a lehető legrövidebb ideig. A beteg tüneteinek erősségét és a kezelésre adott válaszreakciót bizonyos időközönként felül kell vizsgálni.
- A fentiek tükrében a rendszeres diklofenák-kezelésben részesülő betegek terápiáját a következő ütemezett látogatás alkalmával felül kell vizsgálni.

További információk az egész EU-ra kiterjedő biztonságossági felülvizsgálatról:

- A diklofenák hatásossága jól megalapozott. A 2005-ben, 2006-ban és 2012-ben elvégzett korábbi felülvizsgálatok adatai azonban arra utalnak, hogy a diklofenák esetében magasabb az artériás tromboembóliás események relatív kockázata: időnként meghaladja a többi gyakran felírt NSAID-ra jellemző kockázatot, és bizonyos esetekben ugyanakkora vagy magasabb, mint bizonyos COX-2-gátlóknál. Az adatok korlátozottsága miatt eleinte nehéz volt számszerűsíteni ezt a kockázatot, de a 2012. évi felülvizsgálat idejére már egyöntetű kép alakult ki. A legújabb PRAC felülvizsgálatot ezért kifejezetten azzal a céllal végezték, hogy meghatározzák a szisztémás diklofenák előny-kockázat profilját.
- A PRAC emellett áttekintette a rendelkezésre álló adatokat, így több új eset-kontroll és kohorsz vizsgálatot, a MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) program adatainak post-hoc elemzését<sup>1</sup> és a Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration által elvégzett, több mint 600 klinikai vizsgálatot érintő metaanalízist<sup>2</sup>. Az utóbbi esetben azt találták, hogy a placebohoz képest a jelentős érrendszeri események kockázatát egy COX-2-gátló (előfordulási arány [RR] 1,37, 95%-os konfidencia intervallum [CI] 1,14-1,66; p=0,0009), illetve a diklofenák (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036) mintegy egyharmadával növelte, főként a jelentős koronária események következtében (koxibok: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diklofenák: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). A placebohoz képest a diklofenák és koxib alkalmazása évente 1000 résztvevőre vetítve 3-mal növelte meg a jelentős érrendszeri események számát, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt; a nagy kockázati csoportba tartozó betegeknél mintegy hét-nyolccal több jelentős érrendszeri esemény várható, amelyek közül kettő lenne várhatóan halálos kimenetelű. Noha a kockázat valószínűleg dóziszfüggő, a PRAC úgy ítélte meg, hogy a szív-érrendszeri trombózis kockázata a diklofenák egyik adagja esetén sem zárható ki teljesen, különösen olyanoknál nem, akik valamilyen egyéb betegségben is szenvednek.

A diklofenák hatékony gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító. Figyelembe véve azonban azt a tényt, hogy a szisztémás diklofenák esetében megfigyelt szív- és érrendszeri kockázat a szelektív COX-2-gátlókéhoz hasonlóan tűnik, azt állapították meg, hogy a COX-2-gátlók esetében a szív- és érrendszeri kockázatra bevezetett kockázatminimalizáló intézkedéseket a diklofenákra is alkalmazni kell. A terméktájékoztatókat módosítani fogják, a szisztémás diklofenák-készítményeket felíró vagy kiadó egészségügyi szakemberek pedig országos szinten további megfelelő tájékoztatást kapnak.

Hivatkozások

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.](#)

---

### **További információk a gyógyszerőről**

A diklofenák számos különböző betegséggel, például artritisszel vagy akut mozgásszervi problémákkal együtt járó fájdalom és gyulladás csökkentésére engedélyezett. Az Európai Unióban (EU) jelenleg is számos különböző gyógyszerformában kapható. A gyógyszerformák nagy része szisztémás (az egész szervezetre fejt ki hatását, mint például a szájon át alkalmazott gyógyszerek és az injekciók). Jelen felülvizsgálat ezeket érinti. A diklofenákot tartalmazó gyógyszereket az EU tagállamokban nemzeti eljárásokban törzskönyvezték, és már évek óta forgalomban vannak különféle kereskedelmi neveken.

A diklofenák egy NSAID típusú gyógyszer. A hagyományos NSAID-ok a két ciklooxygenáz (COX) enzim (a COX-1 és a COX-2) gátlásával fejtik ki hatásukat, ezáltal csökkentve a prosztaglandin nevű anyagok termelődését. Mivel bizonyos prosztaglandinok fontos szerepet játszanak a szervezetben a sérülések helyén kialakuló fájdalom és gyulladás létrejöttében, a prosztaglandinok termelődésének csökkenése csillapítja a fájdalmat és a gyulladást. A diklofenák mellett széles körben alkalmazott NSAID az ibuprofen és a naproxen is. Az NSAID-ok egyik alcsoportja az ún. „szelektív COX-2-gátlók” (más néven „koxibok”) csak a COX-2 enzimet gátolják, nem mindkettőt.

### **További információk az eljárásról**

A szisztémás diklofenák felülvizsgálata 2012. október 31-én kezdődött Nagy-Britannia gyógyszerügynökségének a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti kérésére.

Ezen adatok áttekintését először a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) folytatta le. Mivel az összes diklofenák-tartalmú gyógyszert nemzeti szinten engedélyezték, a PRAC-ajánlásokat továbbították a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) csoport részére, amely végleges állásfoglalást adott ki. A CMDh mint az Európai Unió tagállamait képviselő testület, az Európai Unióban a nemzeti eljárásokban engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonságossági standardjaiért felel.

Mivel a CMDh az álláspontját többségi határozattal fogadta el, ezt az Európai Bizottságnak továbbították, amely a véleményt megerősítette, és az Európai Unió egész területén kötelező érvényű határozatot hozott.

---

### **Sajtómunkatársaink elérhetősége**

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)