



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 settembre 2013  
EMA/592685/2013

## Nuovo avviso di sicurezza per diclofenac

### Nuove misure finalizzate a minimizzare i rischi cardiovascolari

In data 28 giugno 2013 il gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata (medicinali per uso umano) (CMDh) ha approvato a maggioranza un nuovo avviso di sicurezza per i medicinali contenenti diclofenac, somministrati in forme farmaceutiche quali capsule, compresse, supposte o iniezioni, destinate ad avere effetto sull'intero organismo (noto come effetto sistemico). Il nuovo avviso ha come obiettivo minimizzare i rischi degli effetti di questi medicinali sul cuore e sulla circolazione.

Ciò ha fatto seguito a una revisione condotta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali, che ha riscontrato che gli effetti del diclofenac in formulazioni sistemiche sul cuore e sulla circolazione sono simili a quelli degli inibitori selettivi della COX-2, un altro gruppo di analgesici. Ciò vale, in particolare, quando il diclofenac è utilizzato a dosi elevate e per il trattamento a lungo termine. Il PRAC ha raccomandato pertanto di applicare al diclofenac le stesse precauzioni già adottate con gli inibitori selettivi della COX-2 al fine di minimizzare i rischi di formazione di coaguli di sangue nelle arterie.

Il CMDh ha concordato con la conclusione del PRAC, secondo cui, sebbene i benefici del diclofenac in formulazioni sistemiche continuano a essere superiori ai rischi, tali rischi sono simili quelli associati agli inibitori della COX-2 e ha approvato la raccomandazione di adottare precauzioni analoghe.

La posizione del CMDh è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha ratificata e ha adottato una decisione definitiva giuridicamente vincolante in tutta l'UE in data 25 settembre 2013.

Il diclofenac è un medicinale diffusamente impiegato per il sollievo del dolore e dell'infiammazione, specialmente in affezioni dolorose, come l'artrite. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati "farmaci antinfiammatori non steroidei" (FANS). La sicurezza dei FANS è stata oggetto di un attento monitoraggio da parte delle autorità regolatorie nell'UE. Le revisioni di questi medicinali eseguite nel 2005, 2006 e 2012 hanno confermato che i FANS, come classe farmacologica, sono associati a un lieve aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (coaguli di sangue nelle arterie), soprattutto nei pazienti con patologie cardiache o circolatorie di base o con certi fattori di rischio cardiovascolare, che, in taluni casi, hanno condotto a infarto del miocardio o ictus, in particolare se utilizzati a dosi elevate e per periodi prolungati.

È stato introdotto un avvertimento sul presente rischio per la classe farmacologica e le informazioni sul prodotto per tutti i FANS raccomandano di utilizzare questi medicinali alla dose minima efficace e per il



più breve periodo possibile necessario al controllo dei sintomi. Essendo noto che il rischio è un leggermente più elevato con il sottogruppo di FANS denominati inibitori selettivi della COX-2, nelle rispettive informazioni sul prodotto sono raccomandate ulteriori misure per la minimizzazione del rischio.

La revisione di diclofenac del PRAC è stata avviata nell'ottobre 2012 su richiesta dell'agenzia regolatoria dei medicinali del Regno Unito, l'MHRA, in risposta ai risultati della revisione dei FANS del 2012. Quest'ultima ha individuato un lieve aumento del rischio di questi effetti indesiderati cardiovascolari con diclofenac rispetto ad altri FANS, un aumento simile a quello osservato con gli inibitori della COX-2. Il rischio cardiovascolare con qualsiasi FANS dipende dai fattori di rischio di base di un individuo, quali ipertensione e livelli di colesterolo elevati e anche un'eventuale patologia cardiaca o circolatoria di base. Circa 8 persone su 1.000 a rischio moderato di cardiopatia hanno la probabilità di avere un infarto del miocardio nell'arco di un anno. Ci si attenderebbe un aumento del numero complessivo di infarti del miocardio nelle persone a rischio moderato di circa 3 casi l'anno ogni 1.000 persone trattate con diclofenac (fino a 11 persone su 1.000 l'anno).

### **Informazioni per i pazienti**

- Nel complesso, i benefici di questo medicinale superano i rischi; esiste, tuttavia, un lieve rischio di infarto del miocardio o ictus nei pazienti che assumono diclofenac in formulazioni sistemiche regolarmente, soprattutto a dosi elevate (150 mg al giorno) e per periodi prolungati. Se 1.000 pazienti a rischio moderato assumessero diclofenac per un anno, vi sarebbero fra loro circa 3 casi in più di infarto del miocardio, rispetto ai pazienti che non assumono diclofenac.
- Il rischio con diclofenac aumenta ulteriormente se il paziente è già a rischio più elevato; pertanto, l'uso non è più raccomandato se il paziente ha già avuto un infarto del miocardio o un ictus, o se ha insufficienza cardiaca, occlusioni dei vasi sanguigni che conducono al cuore o al cervello, se è stato sottoposto a intervento chirurgico per eliminare o aggirare tali occlusioni, o se soffre di problemi circolatori che limitano il flusso sanguigno agli arti.
- In presenza di altri fattori di rischio, quali pressione arteriosa elevata, elevati livelli di colesterolo nel sangue, diabete o abitudine al fumo, il medico dovrà valutare se è opportuno che il paziente utilizzi il diclofenac e la modalità migliore di assunzione.
- Se il paziente è sottoposto a trattamento a lungo termine con diclofenac, tale trattamento dovrà essere rivisto per assicurare che sia ancora idoneo per il paziente. Si raccomanda al paziente di discuterne con il medico responsabile della prescrizione in occasione del successivo appuntamento programmato.
- Il trattamento non deve essere interrotto senza consultare il medico.
- In caso di dubbi, il paziente deve consultare il medico o il farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- I dati epidemiologici e derivati dalle sperimentazioni cliniche mettono costantemente in evidenza un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) associato all'uso di diclofenac, in particolare a dosi elevate (150 mg/die) e nel trattamento a lungo termine.
- L'uso di diclofenac è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata (classe NYHA II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o malattia cerebrovascolare.

- I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo un'attenta valutazione.
- Poiché i rischi cardiovascolari di diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si deve usare la dose giornaliera minima efficace e per il periodo più breve possibile. La necessità di un sollievo sintomatico e la risposta alla terapia del paziente devono essere rivalutate periodicamente.
- Alla luce di quanto sopra, tutti i pazienti sottoposti a terapia regolare con diclofenac devono essere riesaminati in occasione del successivo appuntamento programmato.

Ulteriori informazioni sulla revisione della sicurezza a livello UE:

- L'efficacia di diclofenac è consolidata. Tuttavia, i dati delle revisioni precedenti eseguite nel 2005, 2006 e 2012 hanno indicato un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici arteriosi, talvolta superiore rispetto a quello associato ai FANS comunemente prescritti e, in taluni casi, pari o superiore a quello osservato con alcuni inibitori della COX-2. Le limitazioni presenti nei dati hanno reso difficile quantificare il rischio inizialmente, ma al momento della revisione del 2012 si stava delineando un quadro coerente. La revisione più recente eseguita dal PRAC è stata quindi avviata con l'intento specifico di valutare il rapporto rischi/benefici del diclofenac in formulazioni sistemiche.
- Il PRAC ha riesaminato ulteriormente i dati disponibili, inclusi diversi nuovi studi caso-controllo e di coorte, un'analisi post-hoc dei dati derivati dal programma MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)<sup>1</sup> e una meta-analisi<sup>2</sup> della Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration, che ha riguardato oltre 600 sperimentazioni cliniche. Queste ultime hanno riscontrato che, rispetto al placebo, il rischio di eventi vascolari maggiori era aumentato di circa un terzo con un COX-2 inibitore (rapporto tra tassi [RR] 1,37, intervallo di confidenza [IC] al 95% 1,14-1,66; p=0,0009) o diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), principalmente a causa di un aumento degli eventi coronarici maggiori (coxib: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). Nel complesso, rispetto al placebo, l'assegnazione a diclofenac o a un coxib ha causato circa tre eventi vascolari maggiori supplementari ogni 1.000 partecipanti l'anno, uno dei quali con esito fatale; nei soggetti ad alto rischio, circa sette o otto in più avrebbero un evento vascolare maggiore, dei quali due con esito fatale. Sebbene il rischio sia probabilmente dose-dipendente, il PRAC ritiene che non sia possibile escludere il rischio trombotico cardiovascolare fra tutte le dosi di diclofenac, soprattutto nei pazienti con co-morbilità preesistenti.

Diclofenac è efficace nel ridurre l'infiammazione e il dolore. Tuttavia, considerato che il rischio cardiovascolare con diclofenac in formulazioni sistemiche appare simile a quello degli inibitori selettivi della COX-2, si è ritenuto che qualsiasi attività di minimizzazione del rischio in atto per i COX-2 inibitori, con riferimento al rischio cardiovascolare, dovesse applicarsi anche a diclofenac. Le informazioni sul prodotto saranno modificate e gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano diclofenac in formulazioni sistemiche riceveranno opportune ulteriori comunicazioni a livello nazionale.

Bibliografia.

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.](#)

---

### **Informazioni aggiuntive sul medicinale**

Il diclofenac è autorizzato per il sollievo del dolore e dell'infiammazione in un'ampia gamma di condizioni cliniche, tra cui affezioni artritiche e disturbi muscoloscheletrici acuti. È attualmente disponibile nell'Unione europea (UE) in una serie di formulazioni diverse. La maggior parte delle formulazioni è destinata all'uso sistemico (somministrate come trattamento in tutto l'organismo, ad es. medicinali orali e iniettabili), oggetto dell'attuale revisione. I medicinali contenenti diclofenac sono stati autorizzati mediante procedure di approvazione nazionali negli Stati membri dell'UE e sono disponibili da molti anni con un'ampia gamma di denominazioni commerciali.

Il diclofenac è un FANS. I FANS tradizionali agiscono bloccando gli effetti dei due enzimi della ciclossigenasi (COX), noti come COX-1 e COX-2, con conseguente riduzione della produzione di sostanze denominate prostaglandine. Dal momento che alcune prostaglandine sono implicate nel dolore e nell'infiammazione nelle sedi di trauma o lesioni nell'organismo, una riduzione della produzione di prostaglandine riduce il dolore e l'infiammazione. Oltre a diclofenac, FANS di diffuso impiego comprendono anche ibuprofene e naprossene. Un sottogruppo di FANS, denominati "inibitori selettivi della COX-2" (noti anche come "coxib"), agiscono bloccando l'enzima COX-2, anziché entrambi.

### **Informazioni aggiuntive sulla procedura**

La revisione di diclofenac in formulazioni sistemiche è stata avviata il 31 ottobre 2012 su richiesta dell'agenzia per i medicinali del Regno Unito, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

Una revisione di questi dati è stata dapprima condotta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Poiché i medicinali contenenti diclofenac sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata (medicinali per uso umano) (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati in tutta l'UE per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali.

Poiché la posizione del CMDh è stata approvata a maggioranza, è stata trasmessa alla Commissione europea, che l'ha ratificata e ha adottato una decisione definitiva giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

---

### **Per contattare i nostri addetti stampa**

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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