



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013 m. rugsėjo 25 d.
EMA/592685/2013

Su saugumu susijusios naujos rekomendacijos dėl diklofenako

Naujomis priemonėmis siekiama sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemai keliamą riziką

2013 m. birželio 28 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) dauguma balsų patvirtino su saugumu susijusias naujas rekomendacijas dėl sisteminiam poveikiui skirtų (preparatas vartojamas siekiant poveikio visam kūnui) kapsulių, tablečių, žvakučių ar injekcijų forma vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra diklofenako. Naujomis rekomendacijomis siekiama sumažinti šių vaistų keliamą poveikio širdžiai ir kraujo apytakai riziką.

Šios rekomendacijos parengtos po Europos vaistų agentūros Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atliktos peržiūros, kurios metu nustatyta, kad sisteminio poveikio diklofenako preparatų poveikis širdžiai ir kraujo apytakai yra panašus į kitos grupės nuskausminamųjų - selektyviųjų COX-2 inhibitorių – poveikį. Visų pirma tai taikytina tais atvejais, kai diklofenakas vartojamas didelėmis dozėmis ir gydymas tęsiamas ilgą laiką. Todėl PRAC rekomendavo vartojant diklofenaką taikyti tas pačias atsargumo priemones, kurios jau taikomos siekiant sumažinti selektyviųjų COX-2 inhibitorių keliamą krešulių susidarymo arterijose riziką.

CMD(h) pritarė PRAC išvadai, kad nors sisteminio poveikio diklofenako preparatų nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką, ji panaši į riziką, kylančią vartojant COX-2 inhibitorius, ir patvirtino rekomendaciją taikyti panašias atsargumo priemones.

CHMP nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri ją patvirtino ir 2013 m. rugsėjo 25 d. priėmė visoje ES teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Diklofenakas – tai plačiai vartojamas vaistas skausmui ir uždegimui malšinti, ypač sergant tokiomis skausmą sukeliančiomis ligomis, kaip artritas. Jis priskiriamas prie vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU). ES reguliavimo institucijos atidžiai stebi NVNU saugumą. 2005, 2006 ir 2012 m. atliktos šių vaistų peržiūros patvirtino, kad NVNU grupės vaistai susiję su šiek tiek didesne nei įprasta arterijų tromboembolijos reiškinių (kraujo krešulių susidarymo arterijose) rizika, ypač tarp pacientų, kurie serga esmine širdies ar kraujo apytakos liga arba kuriems nustatyta tam tikrų rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai veiksnų, kuri kai kuriais atvejais lemia širdies smūgį arba insultą, visų pirma tais atvejais, kai diklofenakas vartojamas didelėmis dozėmis ir ilgą laiką.



Pacientai ir sveikatos priežiūros specialistai įspėjami, kad vartojant šios grupės vaistus, kyla tokia rizika, o visų NVNU informaciniuose dokumentuose rekomenduojama šiuos vaistus vartoti mažiausiomis veiksmingomis dozėmis ir ne ilgiau, nei tai būtina simptomams kontroliuoti. Kadangi žinoma, jog vartojant vieno iš NVNU pogrupių vaistus, selektyviuosius COX-2 inhibitorius, ši rizika yra šiek tiek didesnė, jų informaciniuose dokumentuose rekomenduojama taikyti daugiau šios rizikos mažinimo priemonių.

Diklofenako peržiūra Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitete buvo pradėta 2012 m. spalio mėn. JK vaistų reguliavimo agentūros MHRA prašymu, reaguojant į 2012 m. atliktos NVNU peržiūros metu nustatytus faktus. Pastarosios peržiūros metu nustatyta, kad diklofenakas, panašiai, kaip COX-2 inhibitoriai, kelia šiek tiek didesnę nei kiti NVNU šių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų riziką. Bet kurių NVNU keliama rizika širdies ir kraujagyslių sistemai priklauso nuo pagrindinių su pacientu susijusių rizikos veiksnių, pvz., padidėjusio kraujospūdžio ir cholesterolio kiekio, taip pat nuo esminių širdies ar kraujo apytakos ligų, kuriomis pacientas serga. Per metus maždaug aštuoniems iš 1 000 žmonių, kurie priskiriami prie vidutinės širdies ligos rizikos grupės, kyla pavojus patirti širdies smūgį. Manoma, kad vartojant diklofenaką, bendras širdies smūgio atvejų skaičius tarp žmonių, kurie priskiriami prie vidutinės širdies ligos rizikos grupės, padidėja maždaug 3 atvejais/1000 žmonių per metus (iki 11 žmonių/1000 žmonių per metus).

Informacija pacientams

- Apskritai šio vaisto nauda yra didesnė už jo keliamą riziką, tačiau pacientams, kurie nuolat vartoja sisteminio poveikio diklofenako preparatus, ypač didelėmis dozėmis (150 mg per parą) ir ilgą laiką, kyla nedidelė širdies smūgio arba insulto rizika. Jeigu 1000 prie vidutinės rizikos grupės priskiriamų pacientų vienus metus vartotų diklofenaką, jų grupėje būtų užregistruota maždaug 3 širdies smūgio atvejais daugiau, nei tarp diklofenako nevartojančių pacientų.
- Diklofenako keliama rizika dar didesnė, jeigu Jūs priskiriami prie didelės rizikos grupės, todėl, jeigu jau patyrėte širdies smūgį ar insultą, sergate širdies nepakankamumu, Jums diagnozuota širdį ar galvos smegenis krauju aprūpinančių kraujagyslių blokada, atlikta operacija tokiai blokadai pašalinti arba jos apylankai suformuoti, taip pat jei turite kraujo apytakos sutrikimų, neleidžiančių kraujui tekėti į galūnes, Jums vartoti diklofenaką neberekomenduojama.
- Jeigu Jums nustatyta kitų rizikos veiksnių, kaip antai padidėjęs kraujospūdis, padidėjęs cholesterolio kiekis, diabetas, arba Jūs rūkote, Jūsų gydytojas turės įvertinti, ar galite vartoti diklofenaką ir kaip geriausia jį vartoti.
- Jeigu Jums buvo paskirtas ilgalaikis gydymas diklofenaku, Jums taikomą gydymą reikės peržiūrėti, siekiant įsitikinti, kad jis vis dar Jums tinkamas. Pasitarkite su šį vaistą Jums išrašiusiu gydytoju per kitą numatytą jūsų susitikimą.
- Nutraukti gydytojo paskirtą gydymą nepasitarus su savo gydytoju negalima.
- Jeigu iškiltų klausimų, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Klinikinių tyrimų ir epidemiologiniai duomenys nuosekliai rodo, kad diklofenako vartojimas, ypač didelėmis dozėmis (150 mg per parą) ir ilgą laiką, susijęs su padidėjusia arterijų trombozės reiškinų (pvz., miokardo infarkto arba insulto) rizika.
- Diklofenako negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasė pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją), išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ar galvos smegenų kraujagyslių liga.

- Pacientus, kuriems nustatyta reikšmingų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių riziką lemiančių veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), diklofenaku galima gydyti tik gerai apsvarsčius tokią galimybę.
- Kadangi didėjant diklofenako dozei ir ilgėjant jo vartojimo trukmei, šio vaisto keliami rizika širdies ir kraujagyslių sistemai gali didėti, jį reikia vartoti kuo trumpiau ir kuo mažesnėmis veiksmingomis paros dozėmis. Periodiškai reikėtų pakartotinai įvertinti, ar pacientui reikalingas gydymas diklofenaku simptomams palengvinti, taip pat atsaką į gydymą šiuo vaistu.
- Atsižvelgiant į tai, kas nurodyta pirmiau, per kitą numatytą konsultaciją reikia peržiūrėti visiems pacientams, kurie nuolat vartoja diklofenaką, taikomą gydymą.

Daugiau informacijos apie visą ES apimančią vaisto saugumo peržiūrą:

- Diklofenako veiksmingumas yra tvirtai įrodytas. Tačiau iš 2005, 2006 ir 2012 m. atliktų ankstesnių peržiūrų duomenų matyti, kad diklofenakas didina santykinę arterijų tromboembolijos reiškinių riziką; kartais ši rizika yra didesnė, nei kylanti vartojant kitus paprastai skiriamus NVNU, o kai kuriais atvejais yra tokia pat arba didesnė, nei vartojant tam tikrus COX-2 inhibitorius. Dėl nepakankamo duomenų išsamumo iš pradžių buvo sunku kiekybiškai įvertinti diklofenako keliamą riziką, tačiau iki 2012 m. atliktos peržiūros išryškėjo nuoseklus bendras vaizdas. Todėl PRAC buvo pradėta naujausia peržiūra, kurios metu siekta įvertinti sisteminio poveikio diklofenako preparatų naudos ir rizikos santykį.
- PRAC išsamiau peržiūrėjo turimus duomenis, įskaitant kelis naujus atvejo ir kontrolės bei kohortinius tyrimus, taip pat programos MEDAL ¹ (tarptautinė artritu sergančių pacientų ilgalaikio gydymo etorikoksibu ir diklofenaku programa, angl. *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) duomenų *post hoc* analizę bei bendradarbiaujančių koksibų ir tradicinių NVNU klinikinius tyrimus atliekančių subjektų atliktą metaanalizę ², kuri apėmė per 600 klinikinių tyrimų. Atlikus pastarąją peržiūrą nustatyta, kad vartojant COX-2 inhibitorių, svarbių kraujagyslių reiškinių atvejų rizika buvo maždaug trečdaliu didesnė, nei vartojant placebą (COX-2 – dažnio koeficientas (angl. *rate ratio*, RR): 1,37; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 1,14–1,66; p=0,0009; diklofenakas – RR: 1,41; PI: 1,12–1,78; p=0,0036), daugiausia dėl svarbių vainikinių arterijų reiškinių atvejų skaičiaus padidėjimo (koksibai: 1,76, 1,31–2,37; p=0,0001; diklofenakas: 1,70, 1,19–2,41; p=0,0032). Apskritai, lyginant su placebo grupe, per metus diklofenako arba koksibo grupėje užregistruota maždaug trimis svarbių kraujagyslių reiškinių atvejais/1 000 dalyvių daugiau, ir vienu iš tų atvejų pacientas mirė; prie didelės rizikos priskiriamų žmonių grupėje pacientų, kuriems buvo nustatytas svarbus kraujagyslių reiškinys, buvo maždaug 7 ar 8 daugiau, ir dviem iš tų atvejų pacientai mirė. Nors tikėtina, kad diklofenako keliami rizika priklauso nuo jo dozės, PRAC laikėsi nuomonės, jog vartojant bet kokią šio vaisto dozę, širdies ir kraujagyslių sistemos trombozės rizikos galimybės, ypač sergant anksčiau diagnozuotoms gretutinėms ligoms, negalima atmesti.

Diklofenakas veiksmingai malšina uždegimą ir skausmą. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad vartojant diklofenaką kylanti rizika širdies ir kraujagyslių sistemai yra panaši į riziką, kurią kelia selektyvieji COX-2 inhibitoriai, nuspręsta, kad bet kokia vartojant COX-2 inhibitorius taikoma rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai mažinimo priemonė turi būti taikoma ir diklofenako atveju. Preparato informaciniai dokumentai bus iš dalies pakeisti, o sveikatos priežiūros specialistai, išrašantys arba skiriantys sisteminio poveikio diklofenako preparatus savo pacientams, nacionaliniu lygmeniu gaus išsamesnę atitinkamą informaciją.

Nuorodos

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Nesteroidinius vaistus nuo uždegimo vartojančių pacientų kraujospūdis ir gydymo šiais vaistais pasekmės jų širdies ir kraujagyslių sistemai \(angl. *Blood pressure*](#)

[and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs](#)). *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(6): 342-50.

2. [Koksibų ir tradicinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klinikinius tyrimus atliekančių subjektų bendradarbiavimas. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo poveikis kraujagyslėms ir viršutinei virškinimo trakto daliai: individualių atsitiktinių imčių tyrimų dalyvio duomenų metaanalizės \(angl. *Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*\)](#). *Lancet.* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

Daugiau informacijos apie vaistą

Diklofenako rinkodaros leidimas išduotas pagal skausmo ir uždegimo malšinimo sergant įvairiomis ligomis, įskaitant uždegimines sąnarių ligas bei ūmius raumenų ir skeleto sutrikimus, indikaciją. Šiuo metu Europos Sąjungoje (ES) prekiaujama įvairių farmacinių formų diklofenako preparatais. Dauguma preparatų – tai sisteminio poveikio vaistai (vartojami kaip gydymo priemonės, veikiančios visą kūną, pvz., geriamieji ir švirkščiamieji vaistai), įtraukti į dabartinę peržiūros procedūrą. Vaistų, kurių sudėtyje yra diklofenako, rinkodaros leidimai buvo išduoti ES valstybėse narėse, vadovaujantis nacionalinėmis patvirtinimo procedūromis, ir jais prekiaujama jau daugelį metų labai įvairiais prekybiniais pavadinimais.

Diklofenakas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo. Veikdami tradiciniai NVNU blokuoja dviejų formų fermento ciklooksigenazės (angl. COX), dar vadinamų COX-1 ir COX-2, poveikį, dėl to slopinama medžiagų, vadinamų prostaglandiniais, gamyba. Kadangi kai kurie prostaglandinai dalyvauja sukeliant skausmą ir uždegimą sužeistose ar pažeistose kūno vietose, slopinant prostaglandinų gamybą, skausmas ir uždegimas mažėja. Be diklofenako, taip pat plačiai vartojami NVNU ibuprofenas ir naproksenas. Veikdami vieno iš NVNU pogrupių vaistai, vadinamieji selektyvieji COX-2 inhibitoriai (dar vadinami koksibais), blokuoja tik vieną fermentą COX-2, o ne abiejų formų ciklooksigenazes.

Išsamiau apie procedūrą

Sisteminio poveikio diklofenako preparatų peržiūra buvo pradėta 2012 m. spalio 31 d., Jungtinės Karalystės vaistų agentūros prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu.

Pirmą šių duomenų peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC). Kadangi visų vaistų, kurių sudėtyje yra diklofenako, rinkodaros leidimai išduoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h), kuri priėmė galutinę nuomonę. ES valstybių narių interesams atstovaujančios CMD(h) pareiga – užtikrinti, kad visoje ES vaistams, kurių rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi CMD(h) nuomonė buvo priimta daugumos pritarimu, ji buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri pritarė šiai nuomonei ir priėmė visoje ES galiojantį teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Kreipkitės į mūsų atstovus spaudai

Monika Benstetter arba Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

El. paštas press@ema.europa.eu