



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 25. septembris  
EMA/592685/2013

## Jauna informācija par diklofenaka drošumu

### Jauni pasākumi kardiovaskulārā riska mazināšanai

2013. gada 28. jūnijā Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizētās procedūras koordinācijas grupa (*CMDh*) ar balsu vairākumu apstiprināja jaunu informāciju par diklofenaku saturošo zāļu, kuras lieto kapsulu, tablešu, supozitoriju vai injekciju veidā, lai ietekmētu visu organismu (radītu sistēmisku ietekmi), drošumu. Jaunā ieteikuma mērķis ir mazināt šo zāļu iespējamo ietekmi uz sirdi un asinsriti.

Šis ieteikums sagatavots pēc Eiropas Zāļu aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*PRAC*) veiktās pārskatīšanas, kuras laikā konstatēts, ka sistēmiski lietota diklofenaka ietekme uz sirdi un asinsriti ir līdzīga kā selektīviem COX-2 inhibitoriem, citas pretsāpju līdzekļu grupas zālēm. Tas īpaši attiecas uz gadījumiem, kad diklofenaku lieto lielā devā un ilgstošai terapijai. Tādēļ *PRAC* ieteica uz diklofenaku attiecināt tādus pašus piesardzības pasākumus, kādi jau ir ieviesti, lai mazinātu asins trombu veidošanās risku artērijās, lietojot selektīvos COX-2 inhibitorus.

*CMDh* piekrita *PRAC* secinājumam, ka, lai gan sistēmiski lietota diklofenaka sniegtie ieguvumi aizvien attaisno risku, šis risks ir līdzīgs COX-2 inhibitoru izraisītajam, un tā apstiprināja ieteikumu piemērot līdzīgus piesardzības pasākumus.

*CMDh* nosūtīja atzinumu Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2013. gada 25. septembrī pieņēma galīgo, visā Eiropas Savienībā juridiski saistošo lēmumu.

Diklofenaks ir plaši lietotas zāles sāpju un iekaisuma mazināšanai, jo īpaši tādu sāpes izraisošu slimību kā artrīts gadījumā. Tas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Kompetentās iestādes Eiropas Savienībā rūpīgi uzrauga NPL drošumu. Šo zāļu pārskatos, kas sagatavoti 2005., 2006. un 2012. gadā, apstiprināts, ka NPL grupas zāles ir saistītas ar nedaudz palielinātu arteriālu trombembolisku traucējumu (asins trombu artērijās) risku, īpaši pacientiem, kuriem ir sirds vai asinsrites slimības vai noteikti kardiovaskulārā riska faktori, kas dažos gadījumos ir izraisījuši sirdslēkmi vai insultu, jo īpaši lietojot lielā devā un ilgstoši.

Visām šīs grupas zālēm ir piemērots brīdinājums par šo risku un visu NPL zāļu aprakstos ieteikts šīs zāles lietot vismazākajā efektīvajā devā visīsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolei. Zināms, ka risks ir nedaudz lielāks, lietojot NPL apakšgrupas zāles selektīvos COX-2 inhibitorus, to zāļu aprakstos ir iekļauta informācija par pastiprinātiem pasākumiem riska mazināšanai.

*PRAC* diklofenaka lietu sāka pārskatīt 2012. gada oktobrī pēc Apvienotās Karalistes zāļu kompetentās aģentūras *MHRA* lūguma, reaģējot uz 2012. gadā veiktā NPL pārskata rezultātiem. Šajā pārskatā bija



konstatēts nedaudz palielināts šo kardiovaskulāro blakusparādību risks, lietojot diklofenaku, salīdzinājumā ar citiem NPL. Palielinājums bija līdzīgs tam, kāds novērots, lietojot COX-2 inhibitorus. Kardiovaskulārais risks, lietojot jebkuru NPL, ir atkarīgs no personas riska faktoriem, piemēram, paaugstināta asinsspiediena un holesterīna līmeņa, kā arī no esošām sirds vai asinsrites slimībām. Aptuveni astoņiem no 1000 cilvēkiem ar mērenu sirds slimības risku ir iespējama sirdslēkme viena gada laikā. Kopējais sirdslēkmju skaits cilvēkiem ar mērenu risku varētu palielināties par aptuveni trīs gadījumiem gadā uz katrām 1000 ar diklofenaku ārstētiem cilvēkiem (līdz 11 uz 1000 cilvēkiem gadā).

### **Informācija pacientiem**

- Kopumā šo zāļu sniegtie ieguvumi pārsniedz to radīto risku, bet ir neliels sirdslēkmes vai insulta risks pacientiem, kuri regulāri lieto sistēmiskas iedarbības diklofenaku, jo īpaši lielās devās (pa 150 mg dienā) un ilgstoši. Ja 1000 pacientu ar mērenu risku lietotu diklofenaku vienu gadu, viņu vidū būtu aptuveni trīs papildu sirdslēkmes gadījumi, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelieto diklofenaku.
- Lietojot diklofenaku, risks palielinās vēl vairāk, ja Jums jau ir paaugstināts risks, tādēļ šo zāļu lietošana vairs nav ieteicama, ja Jums jau ir bijusi sirdslēkme vai insults vai ir sirds mazspēja, sirds vai galvas smadzeņu asinsvadu nosprostošanās vai ir veikta operācija šādu nosprostošumu likvidēšanai vai apvadu izveidei, vai arī Jums ir asinsrites traucējumi, kas ierobežo asins piegādi ekstremitātēm.
- Ja Jums ir citi riska faktori, piemēram, paaugstināts asinsspiediens, paaugstināts holesterīna līmenis, cukura diabēts vai arī smēķējat, Jūsu ārstam būs jānovērtē, vai Jums vajadzētu lietot diklofenaku un kāds ir labākais tā lietošanas veids.
- Ja Jūs ilgstoši ārstē ar diklofenaku, Jūsu ārstēšana būs jāpārskata, lai pārlicinātos, ka tā Jums aizvien ir piemērota. Nākamā plānotā apmeklējuma laikā konsultējieties ar speciālistu, kurš Jums paraksta zāles.
- Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanos, nekonsultējoties ar ārstu.
- Ja Jums rodas kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Informācija veselības aprūpes speciālistiem**

- Klīnisko pētījumu un epidemioloģiskie dati viennozīmīgi liecina par palielinātu arteriālu trombotisku traucējumu (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku saistībā ar diklofenaka lietošanu, jo īpaši lielā devā (150 mg dienā) un ilgstoši.
- Diklofenaka lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir diagnosticēta sastrēguma sirds mazspēja (II-IV funkcionālā klase pēc *NYHA* klasifikācijas), išēmiskā sirds slimība, perifēro artēriju slimība vai cerebrālo vaskulāro slimība.
- Pacientus, kuriem ir nozīmīgi kardiovaskulāro traucējumu riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) ar diklofenaku drīkst ārstēt tikai pēc rūpīgas situācijas izvērtēšanas.
- Tā kā diklofenaka radītais kardiovaskulārais risks var palielināties līdz ar devu un iedarbības ilgumu, tas jālieto pēc iespējas īsāku laiku un vismazākajā efektīvajā dienas devā. Periodiski jāizvērtē simptomātiska atvieglojuma nepieciešamība pacientam un atbildes reakcija uz terapiju.
- Ņemot vērā iepriekš minēto, visiem pacientiem, kuri regulāri lieto diklofenaku, terapija nākamā plānotā apmeklējuma laikā ir jāizvērtē atkārtoti.

Sīkāka informācija par visā Eiropas Savienībā veikto drošuma pārskatīšanu:

- Diklofenaka efektivitāte ir labi pierādīta. Tomēr iepriekšējos 2005., 2006. un 2012. gadā sagatavotajos pārskatos iekļautie dati liecina par palielinātu arteriālo trombembolisko traucējumu relatīvo risku, kas dažkārt bija lielāks nekā citiem bieži parakstītiem NPL un dažos gadījumos tikpat liels vai lielāks nekā lietojot noteiktus COX-2 inhibitorus. Datu ierobežojumi sākotnēji apgrūtināja riska kvantitatīvu novērtēšanu, bet 2012. gadā situācija bija skaidrāka. Tādēļ pēdējo pārskatīšanu PRAC uzsāka tieši tādēļ, lai novērtētu sistēmiski lietota diklofenaka ieguvumus un risku.
- PRAC vēlreiz pārskatīja pieejamos datus, tostarp vairākus jaunus gadījumu kontroles un kohortu pētījumus, MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) programmas datu *post-hoc* analīzi<sup>1</sup> un COX inhibitoru un tradicionālo NPL pētnieku sadarbības grupas sagatavoto metaanalīzi,<sup>2</sup> kas aptvēra vairāk nekā 600 klīniskos pētījumus. Metaanalīzē konstatēts, ka, salīdzinot ar placebo, COX-2 inhibitori (biežuma attiecība [RR] 1,37, 95 % ticamības intervāls [TI] 1,14-1,66; p=0,0009) vai diklofenaks (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036) nozīmīgu vaskulāru traucējumu risku palielina par aptuveni trešdaļu, galvenokārt tādēļ, ka palielinās nozīmīgu koronāro traucējumu sastopamība (COX inhibitori: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diklofenaks: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). Kopumā, salīdzinot ar placebo, diklofenaka vai COX inhibitora lietošana izraisīja aptuveni trīs papildu nozīmīgus vaskulārus traucējumus uz 1000 dalībniekiem gada laikā, un viens no šiem gadījumiem beidzās ar nāvi; augstam riskam pakļauto cilvēku vidū papildus rastos aptuveni septiņi vai astoņi nozīmīgu vaskulāru traucējumu gadījumi, no kuriem divi beigtos letāli. Lai gan risks ir atkarīgs no devas, PRAC uzskatīja, ka kardiovaskulāro trombu risku nevar izslēgt nevienai diklofenaka devai, jo īpaši pacientiem, kuriem ir blakusslimības.

Diklofenaks efektīvi mazina iekaisumu un sāpes. Tomēr, ņemot vērā, ka kardiovaskulārais risks, lietojot sistēmiskas iedarbības diklofenaku, ir līdzīgs kā selektīviem COX-2 inhibitoriem, uzskatīja, ka riska mazināšanas pasākumi, kas piemērojami COX-2 inhibitoriem attiecībā uz kardiovaskulāro risku, jāattiecinā arī uz diklofenaku. Zāļu aprakstos veiks grozījumus, un veselības aprūpes speciālisti, kas paraksta vai izsniedz sistēmiskas iedarbības diklofenaku, katrā konkrētā valstī saņems atbilstošu detalizētāku vēstuli.

Atsauces

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.](#)

---

### Sīkāka informācija par šīm zālēm

Diklofenaks ir reģistrēts sāpju un iekaisuma mazināšanai dažādu slimību gadījumā, tostarp artrīta un akūtu balsta un kustību sistēmas traucējumu gadījumā. Pašlaik tas Eiropas Savienībā (ES) ir pieejams dažādu zāļu formu veidā. Lielākā daļa zāļu formu, kas ietvertas šajā pārskatīšanas procedūrā, ir paredzētas sistēmiskai lietošanai (tās ietekmē visu organismu, piemēram, lietojot iekšķīgi un injekciju veidā). Diklofenaku saturošās zāles Eiropas Savienības dalībvalstīs ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā un ir bijušas pieejamas daudzus gadus ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem.

Diklofenaks ir NPL. Tradicionālie NPL darbojas, bloķējot divu ciklooksigenāzes (COX) enzīmu, COX-1 un COX-2, ietekmi, kā rezultātā samazinās par prostaglandīniem dēvētu vielu sintēze. Tā kā daži prostaglandīni izraisa sāpes un iekaisumu traumas vai bojājuma vietā, samazinātas prostaglandīnu

---

sintēzes rezultātā samazinās sāpes un iekaisums. Līdztekus diklofenakam citi bieži lietoti NPL ir ibuprofēns un naproksēns. NPL apakšgrupa, ko dēvē par selektīviem COX-2 inhibitoriem (arī COX inhibitoriem) darbojas, bloķējot tikai COX-2, nevis abus enzīmus.

#### **Sīkāka informācija par šo procedūru**

Sistēmiski lietojamā diklofenaka pārskatīšanu sāka 2012. gada 31. oktobrī pēc Apvienotās Karalistes zāļu aģentūras lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.

Šos datus vispirms pārskatīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*). Tā kā visas diklofenaku saturošās zāles ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā, *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizētās procedūras koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma galīgo lēmumu. *CMDh* ir Eiropas Savienības dalībvalstis pārstāvoša iestāde, kas ir atbildīga par saskaņotu drošuma standartu ievērošanu visā Eiropas Savienībā nacionālo procedūru veidā reģistrētām zālēm.

Tā kā *CMDh* pieņēma lēmumu ar balsu vairākumu, to nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un pieņēma galīgo, visā Eiropas Savienībā juridiski saistošu lēmumu.

#### **Mūsu preses sekretāru kontaktinformācija**

---

*Monika Benstetter* vai *Martin Harvey*

Tālr.: +44 (0)20 7418 8427

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