



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 września 2013 r.
EMA/592685/2013

Nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa dla diklofenaku

Nowe działania mające na celu minimalizację ryzyka sercowo-naczyniowego

W dniu 28 czerwca 2013 roku grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh) większością głosów zatwierdziła nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa dla produktów leczniczych zawierających diklofenak, dostępnych w postaci kapsułek, tabletek, czopków lub iniekcji, o działaniu ogólnoustrojowym (tzw. działaniu układowym). Nowe zalecenia mają na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia powikłań ze strony serca i układu krążenia w wyniku stosowania tych leków.

Niniejszy dokument dotyczy ponownej oceny tych leków przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, który uznał, że wpływ diklofenaku na serce i układ krążenia w leczeniu układowym jest podobny do tego, jaki wywierają selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), stanowiące inną grupę leków przeciwbólowych. Zagrożenie to dotyczy w szczególności sytuacji, gdy diklofenak stosowany jest w wysokiej dawce i w leczeniu długoterminowym. PRAC zalecił więc, aby środki ostrożności stosowane w celu zminimalizowania ryzyka powstania zatorowości tętniczej dla selektywnych inhibitorów COX-2 przyjąć również dla diklofenaku.

CMDh zgodził się z wnioskiem PRAC, że pomimo iż korzyści ze stosowania diklofenaku w leczeniu układowym nadal przewyższają ryzyko, to opisane ryzyko jest podobne, jak w przypadku stosowania inhibitorów COX-2, i zatwierdził zalecenie przyjęcia podobnych środków ostrożności.

Opinia CMDh została przekazana Komisji Europejskiej, która ją zatwierdziła i w dniu 25 września 2013 r. wydała ostateczną decyzję, prawnie wiążącą w całej UE.

Diklofenak jest powszechnie stosowanym lekiem przeciwbólowym i przeciwzapalnym, w szczególności w stanach, którym towarzyszy ból, takich jak zapalenie stawów. Należy on do grupy leków zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Bezpieczeństwo stosowania NLPZ jest ściśle monitorowane przez organy regulacyjne Unii Europejskiej. Ponowne oceny tych leków przeprowadzone w 2005 r., 2006 r. i 2012 r. potwierdziły, że NLPZ jako grupa leków są związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zatorowości tętniczej), szczególnie u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności serca lub układu krążenia bądź z pewnymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które w pewnych przypadkach doprowadziły do zawału serca lub udaru mózgu, szczególnie jeśli były stosowane w dużej dawce i przez długi czas.



Ostrzeżenie o tym ryzyku zastosowano dla całej grupy, a w informacji o produkcie dla wszystkich NLPZ zalecono, aby te leki były stosowane w jak najmniejszej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas konieczny do osiągnięcia złagodzenia objawów. Ponieważ zidentyfikowano zwiększone ryzyko w związku ze stosowaniem podgrupy NLPZ znanych pod nazwą selektywnych inhibitorów COX-2, w informacji o produkcie dla tej podgrupy zaleca się zwiększone środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka.

Ponowna ocena leku diklofenak przez PRAC została rozpoczęta na wniosek brytyjskiej agencji nadzorującej leki, MHRA, w październiku 2012 r. w odpowiedzi na ustalenia z ponownej oceny dotyczącej NLPZ z 2012 r. W czasie tej ponownej oceny stwierdzono niewielki wzrost ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z diklofenakiem w porównaniu z innymi NLPZ — wzrost podobny do obserwowanego w przypadku selektywnych inhibitorów COX-2. Ryzyko sercowo-naczyniowe w przypadku każdego z NLPZ zależy od współistniejących czynników ryzyka u danego pacjenta, takich jak nadciśnienie tętnicze i stężenie cholesterolu, a także wszelkich współistniejących zaburzeń czynności serca lub układu naczyniowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia zawału u osób, u których ryzyko choroby serca określono jako umiarkowane, wynosi około 8 na 1000 w skali roku. W przypadku diklofenaku można spodziewać się wzrostu ogólnej liczby zawałów serca o około 3 przypadki na rok na każde 1000 leczonych osób, u których ryzyko określono jako umiarkowane (do 11 przypadków zawałów na 1000 osób rocznie).

Informacje dla pacjentów

- Zasadniczo korzyści ze stosowania tego leku nadal przeważają ryzyko, jednakże istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu u pacjentów przy regularnym układowym stosowaniu diklofenaku, szczególnie w wysokich dawkach (150 mg/dobę) i przez długi czas. Jeśli 1000 pacjentów, u których ryzyko określono jako umiarkowane, przyjmowałoby diklofenak przez rok, liczba zawałów serca wśród tych osób wzrosłaby o około 3 przypadki w porównaniu z osobami, które nie przyjmują tego leku.
- Ryzyko związane z przyjmowaniem diklofenaku jest jeszcze bardziej zwiększone, jeżeli pacjent znajduje się w grupie podwyższonego ryzyka, nie zaleca się więc stosowania diklofenaku u pacjentów, u których wystąpił zawał serca bądź udar mózgu, u których występuje niewydolność serca, niedrożność naczyń krwionośnych serca bądź mózgu, którzy przebyli operację usunięcia zwężeń w naczyniach krwionośnych lub wytworzenia przepływu omijającego blokadę lub u których występują zaburzenia krążenia ograniczające dopływ krwi do kończyn.
- W przypadku wystąpienia innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu, cukrzyca lub palenie tytoniu, lekarz oceni zasadność stosowania diklofenaku oraz optymalny sposób jego przyjmowania.
- W przypadku długotrwałego stosowania diklofenaku lekarz musi przeprowadzić weryfikację leczenia w celu zagwarantowania dalszego bezpiecznego stosowania tego leku. Podczas najbliższej wyznaczonej wizyty należy te kwestie omówić z lekarzem przepisującym ten lek.
- Nie należy przerywać stosowania tego leku przed konsultacją z lekarzem.
- Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

- Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych niezbicie wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i przez długi czas, może być związane ze wzrostem ryzyka tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu).

- Stosowanie diklofenaku jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z rozpoznaną zastoinową niewydolnością serca (klasy II–IV w klasyfikacji NYHA), chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgowych.
- U pacjentów ze znacznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu) diklofenak należy stosować tylko po dokładnym rozważeniu.
- Z uwagi na fakt, że ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem diklofenaku zwiększa się wraz z dawką i czasem narażenia na lek, należy stosować go przez możliwie najkrótszy okres i w jak najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy przeprowadzać okresową ocenę potrzeb pacjenta w zakresie łagodzenia objawów oraz odpowiedzi na leczenie.
- Uwzględniając powyższe informacje, podczas najbliższej wyznaczonej wizyty należy przeprowadzić weryfikację leczenia u wszystkich pacjentów regularnie przyjmujących diklofenak.

Dalsze informacje dotyczące analizy bezpieczeństwa, obejmującej całą Unię Europejską:

- Skuteczność diklofenaku jest dobrze znana. Jednakże dane z poprzednich ocen tego leku przeprowadzonych w 2005 r., 2006 r. i 2012 r. wskazywały na zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w stosunku do innych powszechnie przepisywanych NLPZ, przy czym w niektórych przypadkach ryzyko było równe ryzyku podczas stosowania pewnych inhibitorów COX-2 lub nawet większe. Z powodu ograniczonych danych początkowo ilościowa ocena ryzyka była utrudniona, jednakże przed przeprowadzeniem ponownej oceny w 2012 r. zaczął się wyłaniać spójny obraz. Ostatnia ponowna ocena została więc podjęta przez PRAC w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka układowego stosowania diklofenaku.
- PRAC dokonał dalszej oceny dostępnych danych, w tym kilku nowych badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, analizy post-hoc danych z badania MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)¹ oraz metaanalizy² zespołu Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT), obejmującej ponad 600 badań klinicznych. Ostatnia analiza wykazała, że w porównaniu z placebo ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego było zwiększone o jedną trzecią w przypadku inhibitorów COX-2 (ryzyko względne [RR] 1,37; 95% przedział ufności [CI] 1,14–1,66; $p = 0,0009$) lub diklofenaku (1,41; 1,12–1,78; $p = 0,0036$), głównie ze względu na częstsze występowanie poważnych zdarzeń wieńcowych (kokszyby: 1,76; 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diklofenak: 1,70; 1,19–2,41; $p = 0,0032$). Zasadniczo przyjmowanie diklofenaku lub kokszybu spowodowało wzrost ogólnej liczby poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo o około trzy przypadki na rok na każde 1000 leczonych osób, w tym odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem; u osób, u których ryzyko określono jako wysokie, liczba poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrosła o siedem lub osiem przypadków, w tym dwa przypadki zakończone zgonem. Pomimo iż ryzyko jest prawdopodobnie uzależnione od wysokości dawki, PRAC uznał, że nie można wykluczyć ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym przy stosowaniu dowolnej dawki diklofenaku, szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami towarzyszącymi.

Diklofenak skutecznie zmniejsza nasilenie stanu zapalnego i bólu. Mając jednak na uwadze, że ryzyko sercowo-naczyniowe przy układowym stosowaniu diklofenaku jest podobne do ryzyka związanego z przyjmowaniem selektywnych inhibitorów COX-2, uznano, że wszelkie środki ostrożności stosowane w celu zminimalizowania ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku inhibitorów COX-2 należy przyjąć również w odniesieniu do diklofenaku. Zmiana zostanie uwzględniona w informacji o produkcie, a do personelu medycznego zajmującego się przepisywaniem lub wydawaniem diklofenaku do stosowania układowego zostaną skierowane dalsze stosowne komunikaty na poziomie krajowym.

Piśmiennictwo

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, i wsp. 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.](#)

Więcej informacji o leku

Diklofenak został dopuszczony do obrotu jako lek przeciwbólowy i przeciwzapalny do stosowania w przypadku wielu schorzeń, m.in. w stanach zapalnych stawów i ostrych chorobach mięśniowo-szkieletowych. Obecnie jest dostępny na terenie Unii Europejskiej (UE) w wielu różnych postaciach farmaceutycznych. Większość z nich jest przeznaczona do stosowania układowego (leczenie dotyczące całego organizmu za pomocą leków doustnych lub iniekcji) i to one są przedmiotem obecnej oceny. Leki zawierające diklofenak zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej w drodze procedur krajowych i są dostępne od wielu lat pod wieloma nazwami handlowymi.

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Tradycyjne NLPZ hamują aktywność dwóch enzymów cyklooksygenaz (COX), znanych jako COX-1 i COX-2, co skutkuje zmniejszonym wytwarzaniem substancji zwanych prostaglandynami. Ponieważ niektóre prostaglandyny biorą udział w wywoływaniu bólu i stanu zapalnego w miejscu urazu, zmniejszone wytwarzanie prostaglandyn prowadzi do zmniejszenia nasilenia bólu i stanu zapalnego. Oprócz diklofenaku szeroko stosowanymi produktami leczniczymi z grupy NLPZ są ibuprofen i naproksen. Podgrupę NLPZ stanowią tzw. selektywne inhibitory COX-2 (znane również pod nazwą „koksyby”), które hamują wyłącznie aktywność enzymu COX-2.

Więcej informacji o procedurze

Niniejszą procedurę ponownej oceny układowego stosowania diklofenaku wszczęto w dniu 31 października 2012 r. na wniosek brytyjskiej agencji nadzorującej leki zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ponowną ocenę dostępnych danych początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Ponieważ wszystkie leki zawierające diklofenak zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych, zalecenia PRAC zostały przekazane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła ostateczne stanowisko w tej sprawie. CMDh, jako organ reprezentujący państwa członkowskie UE, jest odpowiedzialna za ujednoczenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ CMDh przyjęła to stanowisko większością głosów, zostało ono przekazane Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i przyjęła ostateczną decyzję, prawnie wiążącą w całej UE.

Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych

Monika Benstetter lub Martin Harvey

tel. +44 (0)20 7418 8427

e-mail: press@ema.europa.eu