



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 septembrie 2013
EMA/592685/2013

Noi recomandări privind siguranța pentru diclofenac

Noile măsuri au ca scop reducerea la minimum a riscurilor cardiovasculare

La 28 iunie 2013, Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman [CMD(h)] a aprobat, cu majoritate de voturi, noi recomandări privind siguranța pentru medicamentele care conțin diclofenac, ce se administrează sub formă de capsule, comprimate, supozitoare sau injecții, destinate să aibă efect asupra întregului organism (cunoscut ca efect sistemic). Noile recomandări urmăresc reducerea la minimum a riscurilor de apariție a efectelor asupra inimii și circulației provocate de aceste medicamente.

Aceasta a avut loc ca urmare a unei evaluări efectuate de Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al Agenției Europene pentru Medicamente, care a determinat că efectele diclofenacului administrat sistemic asupra inimii și a circulației sunt similare celor ale inhibitorilor selectivi de COX-2, un alt grup de analgezice. Această situație este valabilă în special atunci când diclofenacul se utilizează în doză mare și ca tratament de lungă durată. Prin urmare, PRAC a recomandat ca precauțiile care sunt deja în vigoare pentru reducerea la minimum a riscurilor de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul arterelor asociate cu inhibitorii de COX-2 să fie aplicate și la diclofenac.

CMD(h) a fost de acord cu concluziile PRAC, conform cărora, deși beneficiile diclofenacului administrat sistemic continuă să depășească riscurile, aceste riscuri au fost similare celor asociate cu inhibitorii de COX-2, și a aprobat recomandarea privind necesitatea aplicării unor măsuri de precauție similare.

Poziția CMD(h) a fost transmisă Comisiei Europene, care a confirmat-o și a adoptat o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 25 septembrie 2013.

Diclofenacul este un medicament care se utilizează pe scară largă pentru ameliorarea durerii și a inflamației, în special în afecțiuni dureroase, cum este artrita. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „medicamente antiinflamatorii nesteroidiene” (AINS). Siguranța AINS a fost atent monitorizată de către autoritățile de reglementare din Uniunea Europeană. Evaluările acestor medicamente realizate în 2005, 2006 și 2012 au confirmat că medicamentele din clasa AINS sunt asociate cu o ușoară creștere a riscului de evenimente tromboembolice arteriale (cheaguri de sânge în artere), în special la pacienții cu afecțiuni cardiace și circulatorii preexistente sau cu anumiți factori de risc cardiovascular care, în unele cazuri, au condus la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral, mai ales dacă AINS au fost utilizate în doză mare și pentru perioade îndelungate.



În momentul de față există o atenționare privind riscul acestei clase de medicamente, iar informațiile referitoare la produs pentru toate AINS recomandă ca aceste medicamente să fie utilizate în cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru controlul simptomelor. Întrucât se știe că riscul este întrucâtva mai mare la subgrupul de AINS cunoscut sub numele de inhibitori selectivi de COX-2, informațiile referitoare la aceste produse recomandă măsuri sporite pentru reducerea la minimum a riscului.

Evaluarea diclofenacului realizată de PRAC a fost inițiată la solicitarea agenției de reglementare în domeniul medicamentelor din Regatul Unit, MHRA, în octombrie 2012, ca urmare a rezultatelor evaluării AINS din 2012. Aceasta a identificat un risc ușor crescut al acestor efecte secundare cardiovasculare asociate cu diclofenac în comparație cu alte AINS – o creștere similară celei observate în legătură cu inhibitorii de COX-2. Riscul cardiovascular asociat cu orice AINS depinde de factorii de risc preexistenți ai unei persoane, cum sunt tensiunea arterială crescută și nivelurile de colesterol, precum și de orice afecțiuni cardiace sau circulatorii preexistente. Anual, aproximativ 8 persoane din 1 000 care prezintă risc moderat de afecțiuni cardiace pot suferi infarct miocardic. Se preconizează că numărul total de infarcturi miocardice la persoanele cu risc moderat va crește cu aproximativ 3 cazuri pe an pentru fiecare 1 000 de persoane tratate cu diclofenac (ajungând la 11 persoane din 1 000 pe an).

Informații pentru pacienți

- În general, beneficiile medicamentului sunt mai mari decât riscurile asociate, însă există un risc ușor de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral la pacienții care iau diclofenac cu administrare sistemică în mod regulat, în special în doze mari (150 mg pe zi) și pentru perioade îndelungate. Dacă 1 000 de pacienți care prezintă risc moderat ar lua diclofenac timp de un an, în rândul acestora ar exista un număr de 3 cazuri suplimentare de infarct miocardic, în comparație cu pacienții care nu iau diclofenac.
- Riscul asociat cu diclofenacul este mult mai crescut dacă prezentați deja un risc mare, astfel că medicamentul nu mai este recomandat dacă ați avut deja un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral sau dacă suferiți de insuficiență cardiacă, obstrucții ale vaselor sanguine care duc la inimă sau la creier sau dacă ați suferit o operație în scopul îndepărtării sau bypassului unor astfel de obstrucții sau dacă aveți probleme de circulație care limitează circulația sanguină la nivelul membrelor.
- Dacă prezentați alți factori de risc, cum ar fi tensiune arterială crescută, nivel ridicat al colesterolului în sânge, diabet sau dacă fumați, medicul dumneavoastră va trebui să evalueze dacă este necesar să utilizați diclofenac și care este cel mai bun mod de administrare a acestuia.
- Dacă urmați un tratament de lungă durată cu diclofenac va trebui să vi se evalueze tratamentul pentru a se asigura că acesta este în continuare corespunzător pentru dumneavoastră. Adresați-vă medicului care vă prescrie medicamentele la următoarea vizită programată.
- Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără a discuta cu medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Informații pentru personalul medical

- Datele din studiile clinice și datele epidemiologice indică în mod consecvent un risc crescut de evenimente tromboembolice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) asociat cu utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratamentul de lungă durată.

- Utilizarea diclofenacului este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă stabilită (NYHA clasele II-IV), boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică sau boală cerebrovasculară.
- Pacienții cu factori de risc semnificativi de evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după o evaluare atentă.
- Întrucât riscurile cardiovasculare ale diclofenacului pot crește odată cu doza și durata expunerii, trebuie utilizate durata cea mai scurtă posibil și cea mai mică doză zilnică eficace. Trebuie evaluate periodic nevoia pacienților de ameliorare a simptomelor și răspunsul la tratament.
- Ținând cont de cele de mai sus, toți pacienții cărora li se administrează tratament regulat cu diclofenac trebuie evaluați la următoarea vizită programată.

Informații suplimentare privind evaluarea siguranței la nivelul UE:

- Eficacitatea diclofenacului este bine stabilită. Totuși, datele obținute din evaluările anterioare, realizate în 2005, 2006 și 2012, sugerează o creștere a riscului relativ de evenimente tromboembolice arteriale, care uneori a fost mai mare decât în cazul altor AINS prescrise frecvent, iar în unele cazuri a fost la fel de mare sau mai mare decât riscul observat în asociere cu anumiți inhibitori de COX-2. Inițial, datele limitate au făcut dificilă cuantificarea riscului, însă în cursul evaluării din 2012 s-a conturat o imagine coerentă. Prin urmare, ultima evaluare realizată de către PRAC a fost inițiată în mod special pentru a evalua raportul beneficiu-risc al diclofenacului cu administrare sistemică.
- PRAC a evaluat suplimentar datele disponibile, inclusiv mai multe studii noi de caz-control și de cohortă, o analiză *post-hoc* a datelor obținute din programul MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*)¹ și o metaanaliză² realizată de *Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration* care a inclus peste 600 de studii clinice. Aceasta din urmă a constatat că, în comparație cu placebo, riscul de evenimente vasculare majore a crescut cu aproximativ o treime cu un inhibitor de COX-2 [risc relativ (RR) 1,37, interval de încredere 95 % (IÎ) 1,14-1,66; p=0,0009] sau cu diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), în principal datorită unei creșteri a evenimentelor coronariene majore (coxibi: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). În general, în comparație cu placebo, administrarea de diclofenac sau coxibi a determinat apariția a aproximativ trei cazuri în plus de evenimente vasculare majore la 1 000 de participanți pe parcursul unui an, unul dintre aceste evenimente cauzând decesul; la pacienții cu risc mare, aproximativ șapte sau opt pacienți în plus ar putea suferi un eveniment vascular major, din care două ar fi letale. Deși este probabil ca riscul să fie dependent de doză, PRAC a considerat că riscul trombotic cardiovascular nu poate fi exclus, indiferent de doză de diclofenac, în special la pacienții cu comorbidități preexistente.

Diclofenacul este eficace în reducerea inflamației și a durerii. Totuși, ținând cont că riscul cardiovascular asociat cu diclofenacul cu administrare sistemică pare a fi similar celui asociat inhibitorilor selectivi de COX-2, s-a considerat că trebuie să se aplice și pentru diclofenac orice măsuri de reducere la minimum a riscurilor în vigoare pentru inhibitorii de COX-2 cu privire la riscul cardiovascular. Informațiile referitoare la produs vor fi modificate, iar personalul medical care prescrie sau distribuie diclofenac cu administrare sistemică va primi o comunicare corespunzătoare suplimentară la nivel național.

Referințe

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.](#)

Mai multe despre medicament

Diclofenacul este autorizat pentru ameliorarea durerii și a inflamației într-un mare număr de afecțiuni, inclusiv afecțiuni artritice și afecțiuni musculo-scheletice acute. Medicamentul este disponibil în prezent în Uniunea Europeană (UE) sub mai multe forme farmaceutice diferite. Cele mai multe forme farmaceutice sunt destinate utilizării sistemice (administrare ca tratament pentru întregul organism, așa cum sunt medicamentele orale sau injectabile) și fac obiectul acestei evaluări. Medicamentele care conțin diclofenac au fost autorizate în statele membre ale UE prin proceduri de aprobare naționale și au fost disponibile timp de mulți ani într-o gamă largă de denumiri comerciale.

Diclofenac este un AINS. Medicamentele AINS tradiționale acționează prin blocarea efectelor a două enzime ciclooxygenaze (COX), cunoscute sub numele de COX-1 și COX-2, având ca rezultat o reducere a sintezei unor substanțe numite prostaglandine. Întrucât unele prostaglandine sunt implicate în producerea durerii și a inflamației la nivelul zonelor lezate sau afectate ale organismului, scăderea producției de prostaglandine reduce durerea și inflamația. Pe lângă diclofenac, medicamentele AINS utilizate pe scară largă includ, de asemenea, ibuprofenul și naproxenul. Un subgrup de medicamente AINS, numit „inhibitori selectivi de COX-2” (cunoscuți și sub numele de „coxibi”), acționează numai prin blocarea enzimei COX-2 și nu a ambelor.

Mai multe despre procedură

Evaluarea diclofenacului cu administrare sistemică a fost inițiată la cererea agenției de reglementare în domeniul medicamentelor din Regatul Unit, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, la 31 octombrie 2012.

O primă evaluare a acestor date a fost efectuată de către Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC). Deoarece toate medicamentele care conțin diclofenac sunt autorizate la nivel național, recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman [CMD(h)], care a adoptat o poziție finală. CMD(h), un organism care reprezintă statele membre ale UE, este responsabil cu asigurarea standardelor de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin intermediul procedurilor naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMD(h) a fost adoptată cu majoritate de voturi, aceasta a fost transmisă Comisiei Europene, care a confirmat-o și a adoptat o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Contactați atașajii noștri de presă

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu