



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. september 2013  
EMA/592685/2013

## Nova priporočila za varno uporabo diklofenaka

Novi ukrepi so namenjeni zmanjšanju srčno-žilnih tveganj

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) je dne 28. junija 2013 z večino podprla nova priporočila za varno uporabo zdravil, ki vsebujejo diklofenak in se dajejo na primer v obliki kapsul, tablet, svečk ali injekcij, ki naj bi učinkovale na celotno telo (t. i. sistemski učinek). Z novimi priporočili se želi zmanjšati tveganja, povezana z učinki, ki jih imajo ta zdravila na srce in ožilje.

Do tega je prišlo po tem, ko je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila po pregledu ugotovil, da so učinki sistemskega diklofenaka na srce in ožilje podobni učinkom selektivnih zaviralcev COX-2, ki so prav tako skupina zdravil proti bolečinam. To velja predvsem, kadar se diklofenak uporablja pri velikih odmerkih za dolgoročno zdravljenje. PRAC je zato priporočil, naj se previdnostni ukrepi, ki so bili sprejeti za zmanjšanje tveganj za nastanek krvnih strdkov v arterijah pri uporabi selektivnih zaviralcev COX-2, uvedejo tudi za diklofenak.

Skupina CMDh se je strinjala z ugotovitvijo odbora PRAC, da so kljub dejstvu, da so koristi sistemskega diklofenaka še vedno večje od z njim povezanih tveganj, omenjena tveganja podobna kot pri uporabi zaviralcev COX-2, in podprla priporočilo, da se uvedejo podobni previdnostni ukrepi.

Stališče skupine CMDh je bilo posredovano Evropski komisiji, ki ga je potrdila in dne 25. septembra 2013 sprejela končen pravno zavezujoč sklep, veljaven po vsej EU.

Diklofenak je zdravilo, ki se pogosto uporablja za lajšanje bolečine in vnetja, še zlasti pri bolečih bolezenskih stanjih, kot je artritis. Spada v skupino zdravil, imenovanih nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID). Varnost teh zdravil podrobno spremljajo regulativni organi v EU. Pregledi teh zdravil, ki so jih opravili v letih 2005, 2006 in 2012, so potrdili, da je skupina nesteroidnih protivnetnih zdravil povezana z rahlo povečanim tveganjem za arterijske trombembolične dogodke (krvni strdki v arterijah), ki se pojavi zlasti pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in ožilja ali z določenimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja in je v nekaterih primerih povzročilo srčno ali možgansko kap, še zlasti kadar so se zdravila uporabljala pri velikih odmerkih in dlje časa.

Za to skupino je bilo izdano opozorilo o omenjenem tveganju, informacije o zdravilu za vsa nesteroidna protivnetna zdravila pa vsebujejo priporočilo, naj se ta zdravila uporabljajo pri najmanjšem učinkovitem odmerku in najkrajši možni čas, ki je potreben za obvladanje simptomov. Ker je znano, da je tveganje nekoliko večje pri podskupini nesteroidnih protivnetnih zdravil, imenovanih selektivni zaviralci COX-2, so v informacijah o teh zdravilih priporočeni strožji ukrepi za zmanjšanje tveganja.



Pregled diklofenaka, ki ga je odbor PRAC opravil na zahtevo regulativne agencije Združenega kraljestva za zdravila (MHRA), se je začel oktobra 2012, po tem, ko so postale znane ugotovitve pregleda nesteroidnih protivnetnih zdravil iz leta 2012. Ta je razkril rahlo povečano tveganje za srčno-žilne neželene učinke diklofenaka v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili – podobno večje, kot so ga opazili pri zaviralcih COX-2. Srčno-žilno tveganje pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil je odvisno od obstoječih dejavnikov tveganja pri posamezniku, kot so visok krvni tlak in visoke ravni holesterola, ter tudi od obstoječih bolezni srca in ožilja. Približno 8 od 1.000 ljudi, pri katerih obstaja zmerno tveganje za bolezen srca, utegne utrpeti možgansko kap v obdobju enega leta. Skupno število srčnih kapi pri ljudeh, pri katerih obstaja zmerno tveganje, bi se verjetno povečalo za približno 3 primere na leto za vsakih 1.000 ljudi, zdravljenih z diklofenakom (na 11 od 1.000 ljudi na leto).

### **Informacije za bolnike**

- Na splošno so koristi tega zdravila večje od z njim povezanih tveganj, vendar obstaja majhno tveganje za srčno ali možgansko kap pri bolnikih, ki redno jemljejo sistemski diklofenak, zlasti če ga jemljejo v velikih odmerkih (150 mg na dan) in dlje časa. Če bi 1.000 bolnikov, pri katerih obstaja zmerno tveganje, eno leto jemalo diklofenak, bi se med njimi pojavili približno 3 primeri srčne kapi več kot med bolniki, ki ne jemljejo diklofenaka.
- Tveganje pri uporabi diklofenaka se še poveča, če ste že izpostavljeni večjemu tveganju, zato se uporaba ne priporoča, če ste kdaj imeli srčno ali možgansko kap, če imate srčno popuščanje ali zamašene krvne žile, ki oskrbujejo srce ali možgane, če ste imeli operacijo za sprostitev ali premostitev zamašenih žil ali če imate težave z ožiljem, ki ovirajo dotok krvi v ude.
- Če imate druge dejavnike tveganja, kot so visok krvni tlak, visoke ravni holesterola v krvi in sladkorna bolezen, ali če kadite, bo zdravnik moral oceniti, ali lahko uporabljate diklofenak in na kakšen način.
- Če vam je bilo predpisano dolgoročno zdravljenje z diklofenakom, bo treba ponovno oceniti zdravljenje in se prepričati, ali je to še vedno primerno za vas. Ob naslednjem obisku pri zdravniku se o tem posvetujte z zdravnikom, ki vam je predpisal zdravljenje.
- Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Informacije za zdravstvene delavce**

- Podatki iz kliničnega preskušanja in epidemiološki podatki dosledno kažejo na povečano tveganje za arterijske trombotične dogodke (na primer za srčni infarkt ali možgansko kap), povezane z uporabo diklofenaka, še zlasti pri zdravljenju z velikimi odmerki (150 mg na dan) in za dalj časa.
- Uporaba diklofenaka je kontraindicirana pri bolnikih z ugotovljenim kongestivnim srčnim popuščanjem (II.–IV. razred po NYHA), ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo ali cerebrovaskularnim obolenjem.
- Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen ali kajenje) se lahko zdravi z diklofenakom šele po temeljitem razmisleku.
- Ker se srčno-žilna tveganja, povezana z diklofenakom, povečujejo z odmerkom in trajanjem izpostavljenosti, je treba diklofenak uporabljati čim krajši čas in pri najmanjšem učinkovitem dnevnem odmerku. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje.

- V skladu z zgoraj navedenim je treba pri vseh bolnikih, ki redno uporabljajo diklofenak, ob naslednjem obisku pri zdravniku ponovno oceniti zdravljenje.

Dodatne informacije o analizi varnosti, opravljeni v EU:

- Učinkovitost diklofenaka je bila dokazana. Vendar pa so podatki iz preteklih pregledov, opravljenih v letih 2005, 2006 in 2012, pokazali povečano relativno tveganje za arterijske trombembolične dogodke, ki je bilo včasih večje kot pri drugih pogosto predpisanih nesteroidnih protivnetnih zdravilih, v nekaterih primerih pa tudi enako veliko ali večje kot pri uporabi nekaterih zaviralcev COX-2. Zaradi pomanjkljivosti podatkov je bilo najprej težko kvantificirati tveganje, vendar se je do pregleda leta 2012 že pojavila dosledna slika. Zadnji pregled, ki ga je opravil odbor PRAC, se je torej začel posebej za to, da se oceni razmerje med tveganji in koristmi sistemskega diklofenaka.
- PRAC je podrobneje pregledal razpoložljive podatke, vključno s podatki iz več novih študij „primer-kontrola“ in kohortnih študij, *post hoc* analizo podatkov iz programa MEDAL (Mednarodni program vrednotenja dolgotrajne uporabe etorikoksiba in diklofenaka pri zdravljenju artritisa)<sup>1</sup> in meta analizo<sup>2</sup>, ki jo je opravila kolaborativna skupina preskuševalcev koksibov in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (Coxib and Traditional NSAID Trialists Collaboration) in v katero so vključili več kot 600 kliničnih preskušanj. V tej analizi so ugotovili, da se je v primerjavi s placebom tveganje za večje vaskularne dogodke povečalo za približno eno tretjino pri uporabi zaviralca COX-2 (razmerje stopnje [RS] 1,37, 95-odstotni interval zaupanja [IZ] 1,14–1,66;  $p = 0,0009$ ) ali diklofenaka (1,41, 1,12–1,78;  $p = 0,0036$ ), v glavnem zaradi povečanja števila večjih koronarnih dogodkov (koksibi: 1,76, 1,31–2,37;  $p = 0,0001$ ; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41;  $p = 0,0032$ ). Na splošno sta diklofenak ali koksib v primerjavi s placebom povzročila približno tri dodatne večje vaskularne dogodke na 1.000 sodelujočih posameznikov na leto, pri čemer se je eden od teh dogodkov končal s smrtjo; med populacijo z velikim tveganjem bi bilo sedem ali osem posameznikov več z večjim vaskularnim dogodkom, od katerih bi bila dva smrtna. Čeprav je tveganje verjetno odvisno od odmerka, je PRAC menil, da srčno-žilnega trombotičnega tveganja ni mogoče izključiti za vse odmerke diklofenaka, zlasti ne pri bolnikih s predhodno obstoječimi sočasnimi obolenji.

Diklofenak je učinkovit pri zmanjšanju vnetja in bolečine. Vendar je glede na to, da vse kaže, da je srčno-žilno tveganje pri uporabi sistemskega diklofenaka podobno tveganju pri uporabi selektivnih zaviralcev COX-2, treba vse ukrepe za zmanjšanje tveganja, sprejete za zaviralce COX-2 glede srčno-žilnega tveganja, vpeljati tudi za diklofenak. Informacije o zdravilu bodo spremenjene, zdravstveni delavci, ki predpisujejo ali izdajajo sistemski diklofenak, pa bodo prejeli dodatna ustrezna obvestila na nacionalni ravni.

#### Referenčna literatura

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs \(Vplivi na krvni tlak ter srce in ožilje pri bolnikih, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila\). \*Cardiovasc Ther.\* 2012; št. 30\(6\): str. 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 \(Učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil na ožilje in zgornja prebavila: meta analize podatkov o posameznikih, ki so sodelovali v randomiziranih preskušanjih\). \*Lancet.\* 2013. doi:10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9.](#)

---

## **Več o zdravilu**

Diklofenak je odobren za lajšanje bolečine in vnetja pri različnih bolezenskih stanjih, vključno z artritičnimi obolenji in akutnimi mišično-skeletnimi okvarami. Trenutno je v Evropski uniji (EU) na voljo v več različnih farmacevtskih oblikah. Večina farmacevtskih oblik se uporablja za sistemsko zdravljenje (dajejo se kot zdravila, ki delujejo na celotno telo, na primer zdravila za peroralno uporabo ali injiciranje) in so obravnavane v tem pregledu. Zdravila, ki vsebujejo diklofenak, so bila v državah članicah EU odobrena po nacionalnih postopkih in so že več let na voljo pod vrsto različnih trgovskih imen.

Diklofenak je nesteroidno protivnetno zdravilo. Običajna nesteroidna protivnetna zdravila delujejo tako, da zavirajo učinke obeh encimov ciklooksigenaze (COX), ki ju imenujemo COX-1 in COX-2, zaradi česar se zmanjša nastajanje snovi, imenovanih prostaglandini. Ker nekateri prostaglandini sodelujejo pri povzročanju bolečine in vnetja na mestih poškodb ali okvar v telesu, se z zmanjšanjem nastajanja prostaglandinov zmanjšata tudi bolečina in vnetje. Poleg diklofenaka med pogosto uporabljana nesteroidna protivnetna zdravila sodita še ibuprofen in naproksen. Podskupina nesteroidnih protivnetnih zdravil, imenovanih „selektivni zaviralci COX-2“ (poznamo jih tudi pod imenom „koksibi“), deluje tako, da zavira samo encim COX-2, in ne obeh.

## **Več o postopku**

Pregled sistema diklofenaka se je začel dne 31. oktobra 2012 na zahtevo agencije Združenega kraljestva za zdravila v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Pregled teh podatkov je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Ker so vsa zdravila, ki vsebujejo diklofenak, odobrena na nacionalni ravni, so bila priporočila odbora PRAC posredovana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela dokončno stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU in je odgovoren za zagotovitev enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina CMDh omenjeno stališče sprejela z večino, je bilo posredovano Evropski komisiji, ki ga je potrdila in sprejela končen pravno zavezujoč sklep, veljaven po vsej EU.

---

## **Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki**

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

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