



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 ta' Settembru 2013  
EMA/592685/2013

## Pariri ġodda dwar is-sigurtà għal diclofenac

Miżuri ġodda bil-għan li jiġu minimizzati r-riskji kardjovaskulari

Fit-28 ta' Ġunju 2013, il-Grupp ta' Koordinazzjoni għar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċeduri Deċentralizzati – Uman (CMDh) approva b'maġġoranza pariri ġodda dwar is-sigurtà għal mediċini li fihom diclofenac li jingħataw b'mezzi bħal kapsuli, pilloli, suppożitorji jew injezzjonijiet, maħsuba biex ikollhom effett fuq il-ġisem kollu (magħruf bħala effett sistemiku). Il-pariri l-ġodda għandhom l-għan li jimminimizzaw ir-riskji ta' effetti fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni minn dawn il-mediċini.

Dan segwa wara reviżjoni mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC) tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini li sab li l-effetti ta' diclofenac sistemiku fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni huma simili għal dawk ta' inibituri selettivi ta' COX-2, grupp ieħor ta' analġesiċi. Dan japplika b'mod partikolari meta diclofenac jintuża f'doża għolja u għal kura fit-tul. Il-PRAC għalhekk irrakkomanda li l-istess prekawzjonijiet diġà fis-sehħ biex jiġu minimizzati r-riskji ta' emboli tad-demem fl-arterji b'inibituri selettivi ta' COX-2 għandhom jiġu applikati għal diclofenac.

Is-CMDh qabel mal-konklużjoni tal-PRAC li għalkemm il-benefiċċji ta' diclofenac sistemiku għadhom jegħlbu r-riskji, dawk ir-riskji kienu simili għar-riskji b'inibituri ta' COX-2, u approva r-rakkomandazzjoni li għandhom jiġu applikati prekawzjonijiet simili.

Il-pożizzjoni tas-CMDh intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li kkonfermatha u ħadet deċiżjoni finali vinkolanti legalment madwar l-UE fil-25 ta' Settembru 2013.

Diclofenac huwa mediċina użata ħafna għas-solliev mill-uġiġħ u l-infjammazzjoni, b'mod partikolari f'kundizzjonijiet bl-uġiġħ bħall-artrite. Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejġha 'mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi' (NSAIDs). Is-sigurtà tal-NSAIDs giet immonitorjata mill-qrib minn awtoritajiet regolatorji fl-UE. Reviżjonijiet ta' dawn il-mediċini li twettqu fl-2005, 2006 u fl-2012 ikkonfermaw li l-NSAIDs bħala klassi huma assoċjati ma' zieda żgħira fir-riskju ta' avvenimenti tromboembolitiċi arterjali (emboli tad-demem fl-arterji) speċjalment f'pazjenti b'kundizzjonijiet sottostanti tal-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni jew b'ċerti fatturi ta' riskju kardjovaskulari, li f'xi każijiet wasslu għal attakk tal-qalb jew puplesija, b'mod partikolari jekk jintużaw f'doża għolja u għal perjodi twal.

Hemm fis-sehħ twissija dwar dan ir-riskju għal din il-klassi u l-informazzjoni dwar il-prodott għall-NSAIDs kollha tirrakkomanda li dawn il-mediċini jintużaw fl-anqas doża effettiva għall-iqsar perjodu ta' żmien meħtieġ biex is-sintomi jiġu kkontrollati. Peress li r-riskju huwa magħruf li huwa kemxejn ogħla



bis-sottogrupp ta' NSAIDs magħrufa bħala inibituri selettivi ta' COX-2, fl-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom hemm rakkomandazzjonijiet għal miżuri ulterjuri biex ir-riskju jitnaqqas.

Ir-reviżjoni tal-PRAC ta' diclofenac inbdiet fuq talba tal-aġenzija regolatorja tal-mediċini tar-Renju Unit, l-MHRA, f'Ottubru 2012 bi twegjiba għas-sejbiet mir-reviżjoni tal-NSAIDs tal-2012. Din tal-aħħar identifikat zieda żgħira fir-riskju ta' dawn l-effetti kardjovaskulari sekondarji b'diclofenac meta mqabbla ma' NSAIDs oħra - zieda simili għal dik osservata b'inibituri ta' COX-2. Ir-riskju kardjovaskulari bi kwalunkwe NSAID jiddependi fuq il-fatturi ta' riskju sottostanti tal-persuna, bħal pressjoni tad-demmm għolja u l-livelli tal-kolesterol u wkoll xi kondizzjonijiet sottostanti tal-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni. Madwar 8 persuni minn kull 1,000 f'riskju moderat ta' mard tal-qalb huma mistennija li jkollhom attakk tal-qalb fuq perjodu ta' sena. L-għadd globali ta' attacchi tal-qalb f'persuni f'riskju moderat huwa mistenni li jiżdied b'madwar 3 każijiet fis-sena għal kull 1,000 persuna li tircievi kura b'diclofenac (sa 11-il persuna minn kull 1,000 fis-sena).

### **Informazzjoni lill-pazjenti**

- B'mod ġenerali, il-benefiċċji ta' din il-mediċina huma akbar minn riskji tagħha, iżda hemm riskju żgħir ta' attakk tal-qalb jew puplesija f'pazjenti li qed jieħdu diclofenac sistemiku regolarment, speċjalment f'dożi għoljin (150 mg kuljum) u għal perjodi twal. Jekk 1,000 pazjent f'riskju moderat jieħdu diclofenac għal sena, fosthom ikun hemm madwar 3 każijiet addizzjonali ta' attakk tal-qalb, meta mqabbla ma' pazjenti li ma jkunux qed jieħdu diclofenac.
- Ir-riskju b'diclofenac jiżdied aktar jekk diġà qiegħed f'riskju ogħla, għalhekk l-użu m'għadux irrakkomandat jekk diġà kellek attakk tal-qalb jew puplesija, jew għandek insuffiċjenza tal-qalb, sadd fil-važi tad-demmm lill-qalb jew lill-moħħ jew saritlek operazzjoni biex tiftaħ jew iddur madwar imblukkar bħal dan, jew għandek problemi fiċ-ċirkolazzjoni li jirrestringu l-fluss tad-demmm lill dirgħajk u riġlejk.
- Jekk għandek fatturi oħra ta' riskju bħal pressjoni tad-demmm għolja, kolesterol għoli fid-demmm, dijabete, jew jekk tpejjep, it-tabib tiegħek se jkollu bżonn jevalwa jekk għandekx tuża diclofenac u l-aħjar mod li għandek tieħdu.
- Jekk qiegħed fuq kura fit-tul b'diclofenac se tkun teħtieġ li l-kura tiegħek tiġi riveduta sabiex ikun żgurat li għadha tajba għalik. Kellem lill min tahielek fl-appuntament skedat li jmiss tiegħek.
- M'għandekx tieqaf tieħu l-kura tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi mistoqsijiet, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **Informazzjoni lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa**

- Dejta minn provi kliniċi u dejta epidemjoloġika konsistentement tindika zieda fir-riskju ta' avvenimenti trombotiċi arterjali (pereżempju infart mijokardijaku jew puplesija) assoċjat mal-użu ta' diclofenac, b'mod partikolari f'doża għolja (150 mg kuljum) u f'kura fit-tul.
- L-użu ta' diclofenac huwa kontra-indikat f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva stabbilita tal-qalb (NYHA tal-klassi II-IV), mard iskemiku tal-qalb, mard arterjali periferali jew mard ċerebrovaskulari.
- Pazjenti b'fatturi sinifikanti ta' riskju għal avvenimenti kardjovaskulari (eż. pressjoni għolja, iperlipidemija, dijabete mellitus, tipjip) għandhom jircievu kura b'diclofenac biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa.
- Peress li r-riskji kardjovaskulari ta' diclofenac jistgħu jiżdiedu mad-doża u t-tul tal-espożizzjoni, għandha tintuża l-inqas doża effettiva ta' kuljum u għall-iqsar tul ta' żmien possibbli. Il-ħtieġa tal-

pazjent għal sollied sintomatiku u r-rispons għat-terapija għandhom jerggħu jiġu vvalutati perijodikament.

- Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-pazjenti kollha li qed jirċievu terapija regolari b'diclofenac għandhom jiġu riveduti waqt l-appuntament skedat li jmiss.

Aktar informazzjoni dwar ir-reviżjoni tas-sigurtà madwar l-UE:

- L-effikaċja ta' diclofenac hija stabbilita sew. Madankollu, dejta minn reviżjonijiet preċedenti li saru fl-2005, 2006 u fl-2012, issuggeriet zieda fir-riskju relattiv ta' avvenimenti tromboemboliċi arterjali li kultant kien akbar milli għal NSAIDs oħra komunement preskritti u f'xi każijiet kbir daqs jew akbar minn dak li jidher b'ċerti inibituri ta' COX-2. Limitazzjonijiet fid-dejta kienu għamluha diffiċli biex inizjalment ir-riskju jiġi kkwantifikat, iżda mir-reviżjoni tal-2012 bdiet hierġa stampa konsistenti. Għalhekk l-aħħar reviżjoni mill-PRAC inbdiet speċifikament biex tevalwa l-benefiċċju-riskju ta' diclofenac sistemiku.
- Il-PRAC ulterjorment irveda dejta disponibbli fosthom bosta studji ġodda tal-kontroll tal-każ u studji ta' koorti, analiżi post-hoc ta' dejta mill-programm MEDAL<sup>1</sup> (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) u meta-analiżi<sup>2</sup> mill-Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration li kienet tinvolvi aktar minn 600 prova klinika. Tal-aħħar sabet li, meta mqabbla ma' placebo, ir-riskju ta' avvenimenti vaskulari maġġuri żdied b'madwar terz b'inibitur ta' COX-2 (proporzjon tar-rata [RR] ta' 1.37, intervall tal-kunfidenza [CI] ta' 95% ta' 1.14-1.66; p=0.0009) jew b'diclofenac (1.41, 1.12-1.78; p=0.0036), prinċipalment minħabba zieda f'avvenimenti koronarji maġġuri (coxibs: 1.76, 1.31-2.37; p=0.0001; diclofenac: 1.70, 1.19-2.41; p=0.0032). B'mod ġenerali, meta mqabbla ma' placebo, l-allokazzjoni għal diclofenac jew coxib ikkawżat madwar tliet avvenimenti vaskulari maġġuri addizzjonali għal kull 1,000 parteċipant fis-sena, b'avveniment wieħed bħal dan jikkawża l-mewt; f'individwi f'riskju għoli, madwar seba' jew tmienja aktar ikollhom avveniment vaskulari maġġuri, li minnhom tnejn ikunu fatali. Għalkemm x'aktar ir-riskju jkun jiddependi mid-doża, il-PRAC ikkunsidra li r-riskju trombotiku kardjovaskulari ma jistax jiġi eskluż fid-dożi kollha ta' diclofenac, speċjalment f'pazjenti b'komorbożitajiet pre-eżistenti.

Diclofenac huwa effettiv fit-tnaqqis tal-infjammazzjoni u l-uġiġħ. Madankollu, meta wieħed iqis li r-riskju kardjovaskulari b'diclofenac sistemiku jidher simili għal dak ta' inibituri selettivi ta' COX-2, kien ikkunsidrat li kwalunkwe minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ għal inibituri ta' COX-2 fir-rigward tar-riskju kardjovaskulari għandha tapplika wkoll għal diclofenac. L-informazzjoni dwar il-prodott se tiġi emendata u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jippreskrivu jew jagħtu diclofenac sistemiku se jirċievu komunikazzjoni xierqa ulterjuri fuq livell nazzjonali.

Referenzi

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.](#)

---

#### Aktar dwar il-mediċina

Diclofenac huwa awtorizzat għas-serħan mill-uġiġħ u l-infjammazzjoni f'firxa wiesa ta' kundizzjonijiet, fosthom kondizzjonijiet tal-artrite u disturbi muskuloskeletalni akuti. Attwalment huwa disponibbli fl-Unjoni Ewropea (UE) f'għadd ta' formulazzjonijiet differenti. Hafa mill-formulazzjonijiet huma għall-

użu sistemiku (li jingħataw bħala kura madwar il-ġisem, bħal mediċini orali u injettabbli), li huma koperti mir-reviżjoni attwali. Mediċini li fihom diclofenac ġew awtorizzati permezz ta' proċeduri ta' approvazzjoni nazzjonali fl-Istati Membri tal-UE u ilhom disponibbli għal hafna snin taht firxa wiesgħa ta' ismijiet kummerċjali.

Diclofenac huwa NSAID. NSAIDs tradizzjonali jaġixxu billi jimblokkaw l-effetti taż-żewġ enzimi ciklo-oxygenase (COX), magħrufa bħala COX-1 u COX-2, li jwassal għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' sustanzi msejja prostaglandini. Peress li xi prostaglandini huma involuti fil-kawża tal-uġiġħ u l-infjammazzjoni fis-siti ta' korriment jew ħsara fil-ġisem, tnaqqis fil-produzzjoni ta' prostaglandini jnaqqas l-uġiġħ u l-infjammazzjoni. Minbarra diclofenac, NSAIDs li jintużaw b'mod wiesgħa jinkludu wkoll ibuprofen u naproxen. Sottogrupp ta' NSAIDs, imsejja 'inibituri selettivi ta' COX-2' (magħrufa wkoll bħala 'coxibs'), jaġixxu billi jimblokkaw l-enzima COX-2 minflok it-tnejn li huma.

#### **Aktar dwar il-proċedura**

Ir-reviżjoni ta' diclofenac sistemiku inbdiet fil-31 ta' Ottubru 2012 fuq talba tal-aġenzija tal-mediċini tar-Renju Unit, skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE.

Reviżjoni ta' din id-dejta kienet l-ewwel saret mill-Kumitat għall-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC). Peress li mediċini li fihom diclofenac huma kollha awtorizzati fuq livell nazzjonali, ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċeduri Deċentralizzati – Uman (CMDh), li adotta pożizzjoni finali. Is-CMDh, korp li jirrappreżenta lill-Istati Membri tal-UE, huwa responsabbli biex jiżgura standards armonizzati tas-sigurtà għal mediċini awtorizzati permezz ta' proċeduri nazzjonali madwar l-UE.

Peress li l-pożizzjoni tas-CMDh kienet adottata b'maġġoranza ntbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li kkonfermaha u ħadet deċiżjoni finali legalment vinkolanti valida madwar l-UE.

#### **[Ikkuntattja lill-uffiċjali għall-istampa tagħna](#)**

---

Monika Benstetter jew Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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