



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. septembra 2013  
EMA/592685/2013

## Nové bezpečnostné odporúčanie pre diklofenak

Nové opatrenia zamerané na minimalizovanie kardiovaskulárnych rizík

Dňa 28. júna 2013 Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) schválila väčšinovým rozhodnutím nové bezpečnostné odporúčanie pre lieky obsahujúce diklofenak, ktoré sa podávajú vo forme kapsúl, tabliet, čapíkov alebo injekcií a účinkujú na celé telo (tzv. systémový účinok). Cieľom tohto nového odporúčania je minimalizovať riziká účinkov na srdce a obeh vyplývajúce z používania týchto liekov.

Toto odporúčanie nadväzuje na preskúmanie Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) Európskej agentúry pre lieky, na základe ktorého sa zistilo, že účinky systémového diklofenaku na srdce a obeh sú podobné ako účinky selektívnych inhibítorov COX-2, inej skupiny liekov proti bolesti. To platí najmä vtedy, keď sa diklofenak používa vo vysokej dávke a v rámci dlhodobej liečby. Výbor PRAC preto odporučil, aby sa na diklofenak vzťahovali rovnaké bezpečnostné opatrenia, ktoré už sú zavedené na minimalizovanie rizika krvných zrazenín v tepnách pri použití selektívnych inhibítorov COX-2.

Koordinačná skupina CMDh schválila záver výboru PRAC, podľa ktorého aj keď sú prínosy systémového diklofenaku stále väčšie ako riziká spojené s jeho používaním, tieto riziká sú podobné ako riziká pri používaní inhibítorov COX-2 a schválila odporúčanie, podľa ktorého majú platiť podobné bezpečnostné opatrenia.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo zaslané Európskej komisii, ktorá toto stanovisko potvrdila a 25. septembra 2013 prijala záverečné, právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Diklofenak je bežne používaný liek na zmiernenie bolesti a zápalu, najmä pri takých bolestivých stavoch ako je artritída. Diklofenak patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). Regulačné orgány v EÚ pozorne monitorujú bezpečnosť liekov NSAID. Preskúmania týchto liekov, ktoré sa uskutočnili v rokoch 2005, 2006 a 2012, potvrdili, že lieky NSAID sú ako skupina spojené s trochu zvýšeným rizikom arteriálnych tromboembolických udalostí (krvných zrazenín v tepnách), najmä u pacientov s existujúcim ochorením srdca alebo obehu alebo s určitými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ktoré v niektorých prípadoch viedli k srdcovému infarktu alebo mŕtvici, najmä ak sa tieto lieky používali vo vysokej dávke a počas dlhého obdobia.

Pre túto skupinu liekov platí upozornenie na toto riziko a v informáciách o výrobku pre všetky lieky NSAID sa odporúča, aby sa tieto lieky používali v najnižšej účinnej dávke čo najkratšiu dobu potrebnú na kontrolu príznakov. Keďže je známe, že toto riziko je trochu vyššie v podskupine liekov NSAID,



ktoré sa nazývajú selektívne inhibítory COX, v informáciách o výrobku pre tieto lieky sa odporúčajú zvýšené opatrenia na minimalizovanie rizika.

Preskúmanie diklofenaku výborom PRAC sa začalo v októbri 2012 na žiadosť regulačnej agentúry pre lieky v Spojenom kráľovstve, MHRA, ako odpoveď na zistenia preskúmania liekov NSAID, ktoré sa uskutočnilo v roku 2012. Na základe tohto preskúmania sa identifikovalo trochu vyššie riziko kardiovaskulárnych vedľajších účinkov diklofenaku v porovnaní s inými liekmi NSAID; pozorovalo sa podobné zvýšenie ako v prípade inhibítorov COX-2. Kardiovaskulárne riziko pri používaní akéhokoľvek lieku NSAID závisí od existujúcich rizikových faktorov osoby, ako je napríklad vysoký krvný tlak a hladina cholesterolu a tiež od akéhokoľvek existujúceho ochorenia srdca alebo krvného obehu. Asi 8 osôb z 1 000, ktoré majú stredné riziko ochorenia srdca, pravdepodobne bude mať v priebehu jedného roka srdcový infarkt. Mohlo by sa predpokladať, že celkový počet srdcových infarktov u osôb so stredným rizikom sa zvýši približne o 3 prípady ročne na každých 1 000 osôb liečených diklofenakom (teda na 11 prípadov na 1 000 osôb ročne).

### Informácie pre pacientov

- Prínosy tohto lieku sú celkovo väčšie ako riziká spojené s jeho používaním, ale v prípade pacientov užívajúcich systémový diklofenak pravidelne, najmä vo vysokých dávkach (150 mg denne) a počas dlhého obdobia, existuje však malé riziko srdcového infarktu alebo mŕtvice. Ak by diklofenak užívalo 1 000 pacientov so stredným rizikom jeden rok, v tejto skupine by sa vyskytli asi 3 ďalšie prípady srdcového infarktu v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali diklofenak.
- Riziko vyplývajúce z používania diklofenaku je ešte vyššie, ak už máte vyššie riziko, takže užívanie diklofenaku sa neodporúča, ak ste už mali srdcový infarkt alebo mŕtvicu, alebo ak máte zlyhávanie srdca, zablokované krvné cievy vedúce do srdca alebo mozgu alebo ak ste podstúpili operáciu na odstránenie takýchto blokáde alebo na zavedenie bajpasu alebo ak máte obehové problémy, ktoré obmedzujú zásobovanie končatín krvou.
- Ak máte ďalšie rizikové faktory, napríklad vysoký krvný tlak, vysokú hladinu cholesterolu v krvi, cukrovku alebo ak fajčíte, lekár bude musieť posúdiť, či by ste mali užívať diklofenak a zvážiť najlepší spôsob užívania lieku.
- Ak užívate diklofenak dlhodobo, lekár bude musieť prehodnotiť vašu liečbu, aby sa zabezpečilo, že takáto liečba je pre vás stále vhodná. Porozprávajte sa o tom s predpisujúcim lekárom pri ďalšej naplánovanej návšteve.
- Neprestaňte užívať liek, ak ste sa o tom neporozprávali s lekárom.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára alebo lekárnika.

### Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Klinické skúšania a epidemiologické údaje zhodne poukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických udalostí (ako je napríklad infarkt myokardu alebo mŕtvica) spojených s používaním diklofenaku, najmä vo vysokej dávke (150 mg denne) a v rámci dlhodobej liečby.
- Použitie diklofenaku je kontraindikované u pacientov s potvrdeným kongestívnym zlyhávaním srdca (2. až 4. stupňa podľa stupnice NYHA), ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych tepien alebo cerebrovaskulárnym ochorením.
- Pacienti s významnými rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne udalosti (napr. s hypertenziou, hyperlipidémiou, ochorením diabetes mellitus a fajčením) môžu byť liečení diklofenakom iba po dôkladnom zvážení.

- Keďže kardiovaskulárne riziká diklofenaku sa môžu zvyšovať s dávkou a dĺžkou expozície, má sa použiť čo najnižšia účinná denná dávka počas najkratšieho možného obdobia. Potreba zmiernenia príznakov a reakcia pacienta na liečbu sa majú pravidelne vyhodnocovať.
- Vzhľadom na uvedené skutočnosti, liečba sa musí prehodnotiť pri ďalšej naplánovanej návšteve v prípade všetkých pacientov, ktorí pravidelne užívajú diklofenak.

Ďalšie informácie o bezpečnostnom preskúmaní v celej EÚ:

- Účinnosť diklofenaku je náležite stanovená. Z údajov predchádzajúcich preskúmaní, ktoré sa uskutočnili v rokoch 2005, 2006 a 2012, však vyplýva zvýšené relatívne riziko arteriálnych tromboembolických udalostí, ktoré je trochu väčšie ako v prípade iných bežne predpisovaných liekov NSAID a v niektorých prípadoch je také veľké alebo väčšie ako v prípade určitých inhibítorov COX-2. Vzhľadom na obmedzenia údajov bolo spočiatku ťažké kvantifikovať toto riziko, preskúmanie z roku 2012 však poskytlo konzistentný obraz. Najnovšie preskúmanie, ktoré uskutočnil výbor PRAC, bolo preto iniciované konkrétne na posúdenie pomeru prínosu a rizika systémového diklofenaku.
- Výbor PRAC preskúmal tiež dostupné údaje vrátane niekoľkých nových štúdií kontroly prípadov a kohortových štúdií, analýzy údajov post-hoc z programu MEDAL (multinárodného programu skúmajúceho dlhodobé používanie etorikoxibu a diklofenaku pri artritíde)<sup>1</sup>, metaanalýzy<sup>2</sup> koxibu a zoznamov skúšaní tradičných liekov NSAID, ktoré zahŕňali viac ako 600 klinických skúšaní. Na základe týchto zoznamov sa zistilo, že riziko závažných cievnych udalostí bolo v porovnaní s placebom vyššie asi o jednu tretinu pri použití inhibítora COX-2 (pomer miery výskytu [RR] 1,37; 95 % interval spoľahlivosti [IS] 1,14-1,66; p=0,0009) alebo diklofenaku (1,41; 1,12-1,78; p=0,0036), najmä v dôsledku zvýšeného výskytu závažných koronárnych udalostí (koxiby: 1,76; 1,31-2,37; p=0,0001; diklofenak: 1,70; 1,19-2,41; p=0,0032). Priradenie k diklofenaku alebo koxibu v porovnaní s placebom viedlo k približne trom ďalším závažným cievnym udalostiam na 1 000 účastníkov ročne, pričom jedna takáto udalosť zapríčinila smrť; jedinci s vysokým rizikom môžu mať asi sedem alebo osem závažných cievnych udalostí navyše, z ktorých dve by mohli byť smrteľné. Aj keď toto riziko pravdepodobne závisí od dávky, výbor PRAC usúdil, že pri všetkých dávkach diklofenaku sa nedá vylúčiť kardiovaskulárne trombotické riziko, najmä u pacientov s existujúcimi komorbiditami.

Diklofenak je účinný pri zmiernení zápalu a bolesti. Vzhľadom na to, že kardiovaskulárne riziko pri použití systémového diklofenaku sa zdá podobné ako v prípade selektívnych inhibítorov COX-2, usúdilo sa, že pokiaľ ide o kardiovaskulárne riziko, pre diklofenak má platiť akékoľvek opatrenie na minimalizovanie rizika, ktoré platí pre inhibítory COX-2. Informácie o lieku budú zmenené a zdravotnícki pracovníci predpisujúci alebo vydávajúci systémový diklofenak dostanú ďalšie príslušné informácie na vnútroštátnej úrovni.

Literatúra

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.](#)

---

### Ďalšie informácie o lieku

Diklofenak je povolený na zmiernenie bolesti a zápalu pri rôznych stavoch vrátane artritických stavov a akútnych muskuloskeletálnych porúch. Diklofenak je v súčasnosti dostupný v Európskej únii (EÚ) vo forme niekoľkých rôznych zmesí. Väčšina zmesí, ktorých sa týka aktuálne preskúmanie, je určená na systémové použitie (podávajú sa ako liečba celého tela, napríklad ako perorálne a injikovateľné lieky). Lieky obsahujúce diklofenak boli povolené na základe vnútroštátnych schvaľovacích postupov v členských štátoch EÚ a sú dostupné mnoho rokov pod rôznymi obchodnými názvami.

Diklofenak je liek NSAID. Tradičné lieky NSAID účinkujú tak, že zablokujú účinok dvoch cyklooxygenázových (COX) enzýmov, ktoré sú známe ako COX-1 a COX-2, čo vedie k zníženej produkcii látok, ktoré sa nazývajú prostaglandíny. Keďže niektoré prostaglandíny sa v tele podieľajú na spôsobovaní bolesti a zápalu na miestach poranenia alebo poškodenia, znížená produkcia prostaglandínov zmierňuje bolesť a zápal. K často používaným liekom NSAID okrem diklofenaku patrí tiež ibuprofén a naproxén. Podskupina liekov NSAID, ktoré sa nazývajú selektívne inhibítory COX-2 (známe tiež ako koxiby), účinkujú tak, že zablokujú prednostne enzým COX-2.

### Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie systémového diklofenaku bolo iniciované 31. októbra 2012 na žiadosť agentúry pre lieky v Spojenom kráľovstve podľa článku 31 smernice 2001/83/ES.

Preskúmanie týchto údajov vykonal najprv Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC). Keďže všetky lieky obsahujúce diklofenak sú povolené na úrovni jednotlivých štátov, odporúčania výboru PRAC boli zaslané Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala záverečné stanovisko. Koordinačná skupina CMDh, orgán zastupujúci členské štáty EÚ, zodpovedá za zaručenie harmonizovaných bezpečnostných noriem pre lieky schválené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Keďže stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo prijaté väčšinovým rozhodnutím, bolo zaslané Európskej komisii, ktorá ho potvrdila a prijala záverečné, právne záväzné, rozhodnutie platné v celej EÚ.

---

### Obráťte sa na našich tlačových tajomníkov

Monika Benstetterová alebo Martin Harvey

Telefónne číslo: +44 (0)20 7418 8427

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