

## COMUNICAT DE PRESĂ

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la adoptarea de către Grupul de Coordonare pentru Procedurile de Recunoaștere Mutuală și Descentralizată – uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh) a recomandării Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) de introducere a unor noi recomandări de siguranță cu privire la medicamentele care conțin diclofenac

EMA, 28 iunie 2013

### **Comunicat de presă EMA referitor la adoptarea de către CMDh a recomandării PRAC de introducere a unor noi recomandări de siguranță cu privire la medicamentele care conțin diclofenac**

Elaborarea de noi măsuri de reducere la minimum a riscurilor cardiovasculare

Grupul de Coordonare pentru Procedurile de Recunoaștere Mutuală și Descentralizată – uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh) a adoptat prin vot majoritar noile informații de siguranță privind medicamentele care conțin diclofenac, disponibile sub forme farmaceutice de capsule, comprimate, supozitoare și soluții injectabile, și destinate administrării pe cale sistemică (cu efect asupra întregului organism). Noile recomandări sunt elaborate în vederea reducerii la minimum a riscurilor de apariție a reacțiilor adverse cardiace și circulatorii.

Aceste recomandări constituie o urmare a unei reevaluări efectuate de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC), în cadrul căreia s-a evidențiat faptul că efectele sistemice ale medicamentului diclofenac asupra inimii și circulației sunt similare efectelor medicamentelor inhibitoare selective de COX-2, un alt subgrup de analgezice. Aceste efecte se întâlnesc mai ales în situația administrării medicamentului diclofenac în doză mare sau ca tratament de lungă

durată. Din această cauză, PRAC a recomandat aplicarea și în cazul medicamentului diclofenac a aceluiași precauții care sunt în vigoare pentru inhibitoarele de COX-2, de reducere la minimum a riscului asociat de apariție a reacțiilor adverse tromboembolice arteriale.

CMDh a fost de acord cu concluziile PRAC, conform cărora cu toate că beneficiile medicamentelor care conțin diclofenac continuă să depășească riscurile, acele riscuri sunt similare cu cele ale medicamentelor inhibitoare selective de COX-2. Prin urmare CMDh a fost de acord cu necesitatea aplicării aceluiași precauții pentru diclofenac ca și pentru medicamentele inhibitoare selective de COX-2.

Opinia CMDh va fi transmisă Comisiei Europene care va adopta o decizie cu aplicabilitate obligatorie prin lege în întreaga Uniune Europeană.

Diclofenac este un medicament utilizat pe scară largă pentru ameliorarea durerii și inflamației, în special în afecțiuni dureroase precum artrita. Acesta face parte dintr-un grup de medicamente numite „antiinflamatoare non-steroidiene” (AINS). Siguranța AINS este monitorizată îndeaproape de autoritățile competente din Uniunea Europeană. Aceste medicamente au fost evaluate în 2005, 2006 și 2012, confirmându-se asocierea AINS cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor tromboembolice arteriale (prezența de cheaguri în artere), în special la pacienții cu afecțiuni cardiace sau circulatorii, sau care prezintă anumiți factori de risc cardiovascular, determinând în anumite cazuri infarct miocardic sau accident vascular cerebral, mai ales în cazul administrării în doză mare sau al tratamentului de lungă durată.

În momentul față, există o atenționare referitoare la riscurile întregii clase de medicamente iar informațiile despre medicament pentru toate AINS conțin recomandarea de administrare a acestora în cea mai mică doză eficientă și cu cea mai scurtă durată de tratament necesară pentru controlul simptomelor. Știut fiind faptul că medicamentele care aparțin subgrupului de AINS cunoscute sub denumirea de inhibitoare selective de COX-2 prezintă un risc ușor crescut, informațiile despre medicament ale acestora recomandă măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului.

Evaluarea medicamentului diclofenac de către PRAC a fost declanșată în luna octombrie 2012, la solicitarea autorității competente în domeniul medicamentului din Marea Britanie, ca urmare a constatărilor din cadrul

evaluării AINS din anul 2012. În cadrul acesteia s-a identificat un risc ușor crescut de apariție a acestor reacții adverse cardiovasculare asociat cu medicamentul diclofenac, comparativ cu alte AINS, similar celui asociat cu medicamentele inhibitoare ale COX-2. Riscul cardiovascular asociat cu orice AINS depinde de factorii de risc ai persoanei, ca hipertensiunea arterială sau nivelul colesterolului, precum și cu afecțiunile cardiace sau circulatorii existente. Anual, aproximativ 8 pacienți din 1000 de persoane tratate și care prezintă risc moderat de afecțiuni cardiace pot suferi infarct miocardic. Se anticipează ca numărul total de evenimente cu infarct miocardic apărute la persoane cu risc moderat să se majoreze cu aproximativ 3 cazuri pe an la fiecare 1000 de pacienți tratați cu diclofenac (ajungând la 11 cazuri la 1000 de persoane anual).

### **Informații pentru pacienți**

- În general, beneficiile medicamentelor care conțin diclofenac depășesc riscurile, dar, în cazul administrării sistemice regulate, există un risc ușor crescut de apariție a infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral, mai ales în cazul administrării în doză mare sau al tratamentului de lungă durată. În situația administrării timp de un an a medicamentelor cu diclofenac la 1000 de pacienți cu risc moderat, la aceștia vor apărea aproximativ 3 cazuri în plus de infarct miocardic, comparativ cu cei cărora nu li s-a administrat diclofenac.
- Riscul administrării medicamentelor care conțin diclofenac este cu atât mai crescut cu cât pacienții prezintă deja factori crescuți de risc, prin urmare este contraindicată administrarea acestora în următoarele situații: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente, insuficiență cardiacă în antecedente, obstrucții ale vaselor de la nivelul inimii sau de la nivel cerebral, ori intervenții chirurgicale în vederea îndepărtării sau bypass-ului obstrucției, sau disfuncții care afectează circulația la nivelul membrelor.
- La pacienții care prezintă anumiți factori de risc cardiovascular (precum hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat sau fumat) medicul va trebui atât să evalueze oportunitatea utilizării diclofenacului cât și să decidă cea mai bună modalitate de utilizare a acestuia.
- Pacienții care urmează un tratament de lungă durată cu diclofenac vor trebui să discute cu medicul pentru a li se reevalua tratamentul, astfel încât

să se asigure că este tratamentul corespunzător. Se recomandă discutarea tratamentului în cadrul următoarei vizite programate.

- Tratamentul cu aceste medicamente nu trebuie întrerupt înainte de a discuta cu medicul.
- Pacienții care au orice fel de întrebări se pot adresa medicului sau farmacistului.

### **Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

- Studiile clinice și datele epidemiologice indică în mod sistematic existența unui risc ușor crescut de apariție a evenimentelor tromboembolice arteriale (infarct miocardic sau accident vascular cerebral) asociat cu utilizarea diclofenacului și mai ales în cazul administrării în doză mare (150 mg zilnic) sau al tratamentului de lungă durată.
- Utilizarea medicamentelor care conțin diclofenac este contraindicată la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă congestivă (NYHA, clasele II-IV), afecțiuni ischemice cardiace, afecțiuni periferice arteriale sau cerebrovasculare.
- Pacienții care prezintă anumiți factori semnificativi de risc cardiovascular (precum hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabetul zaharat sau fumat) trebuie să utilizeze medicamentul diclofenac numai după o evaluare atentă.
- Având în vedere că riscurile cardiovasculare asociate cu administrarea medicamentului diclofenac se pot accentua odată cu creșterea dozei și duratei administrării, aceste medicamente se vor administra în cele mai mici doze zilnice eficiente și pe cea mai scurtă durată posibilă. Periodic se va reevalua răspunsul la tratament precum și nevoia pacienților de ameliorare a simptomelor.
- Având în vedere cele prezentate anterior, tratamentul pacienților care utilizează diclofenac trebuie reevaluat la următoarea vizită programată.

## **Informații suplimentare cu privire la evaluarea siguranței la nivel european:**

- Eficacitatea medicamentelor care conțin diclofenac este bine stabilită. Cu toate acestea, datele rezultate din evaluările precedente efectuate în 2005, 2006 și 2012 au confirmat asocierea acestora cu un risc relativ ușor crescut de apariție a evenimentelor tromboembolice arteriale, uneori mai mare comparativ cu alte AINS prescrise în mod curent și similar sau mai mare comparativ cu anumiți inhibitori selectivi de COX-2. Inițial, riscul asociat acestor medicamente a fost dificil de cuantificat din cauza caracterului limitat al datelor, dar s-a conturat un profil sistematic la finalizarea evaluării din 2012. Din această cauză s-a declanșat cea mai recentă evaluare efectuată de PRAC, în special în vederea evaluării raportului beneficiu-risc al medicamentelor cu administrare sistemică și care conțin diclofenac.
- PRAC a continuat cu evaluarea datelor existente, printre care mai multe studii noi de caz control și de cohortă, analiza *post-hoc* a datelor rezultate din programul MEDAL<sup>1</sup> (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) și o meta-analiză<sup>2</sup> realizată de Grupul de colaborare a celor implicați în studiile clinice asupra coxibilor și AINS tradiționale (Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration), care a vizat peste 600 de studii clinice. Cei din urmă au constatat că, în comparație cu placebo, riscul de apariție a evenimentelor vasculare majore era cu aproximativ o treime mai mare la inhibitorii selectivi de COX-2 (RR 1.37, 95% CI 1,14-1,66; p = 0.0009) sau diclofenac (1.41, 1.12-1.78; p = 0.0036), în special din cauza unei rate crescute de apariție 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 total, comparativ cu placebo, administrarea de diclofenac sau coxibi a determinat apariția a aproximativ trei cazuri în plus de evenimente vasculare majore la 1000 de pacienți pe parcursul unui an, dintre care unul soldat cu deces; iar în cazul pacienților cu risc mare, aproximativ șapte sau opt pacienți în plus pot suferi un eveniment vascular major, dintre care două ar fi fatale. În ciuda probabilității ca riscul să depindă de doză, PRAC consideră că riscul tromboembolic cardiovascular

indiferent de doză nu poate fi exclus, mai ales în cazul pacienților cu afecțiuni pre-existente.

Medicamentul diclofenac este eficace în ameliorarea durerii și a inflamației. Cu toate acestea, având în vedere că riscul diclofenacului administrat sistemic pare similar cu cel al inhibitorilor selectivi de COX-2, s-a recomandat ca toate măsurile pentru reducerea la minimum a riscurilor cardiovasculare, în vigoare cu privire la inhibitoarele de COX-2, să se aplice și în cazul medicamentului diclofenac. Informațiile despre medicament vor fi modificate iar profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu sau eliberează medicamente cu diclofenac cu administrare sistemică li se va transmite o scrisoare cu informații corespunzătoare 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.](#)

#### **Informații suplimentare despre medicament:**

Medicamentul diclofenac este autorizat pentru ameliorarea durerii și a inflamației într-o gamă largă de afecțiuni, inclusiv afecțiuni artritice și tulburări acute musculo-scheletale. În prezent, acesta este disponibil în Uniunea Europeană (UE) în mai multe forme farmaceutice diferite. Majoritatea formelor sunt destinate utilizării pe cale sistemică (administrare pe cale orală sau injectabilă și care acționează în întregul organism), acestea făcând obiectul reevaluării curente. Medicamentele care conțin diclofenac sunt autorizate prin procedură națională în statele membre UE și sunt disponibile de mulți ani sub o gamă largă de denumiri comerciale.

Diclofenacul este un antiinflamator non-steroidian. Medicamentele AINS tradiționale acționează prin inhibarea acțiunii celor 2 enzime ciclooxigenaze (COX), cunoscute sub numele COX-1 și COX-2, ducând astfel la reducerea sintezei unor substanțe numite prostaglandine. Deoarece unele prostaglandine sunt implicate în apariția durerii și inflamației la nivelul unor zone lezate din

organism, scăderea producției de prostaglandine determină reducerea durerii și inflamației. Pe lângă diclofenac, printre AINS utilizate pe scară largă se numără și ibuprofen și naproxen. Un alt subgrup de AINS, numite inhibitoare selective COX-2 (cunoscute și sub denumirea de “coxibi”), acționează prin inhibarea numai a enzimei COX-2.

### **Informații suplimentare cu privire la procedură:**

Reevaluarea medicamentului diclofenac administrat pe cale sistemică a fost demarată în 31 octombrie 2012, la cererea autorității competente în domeniul medicamentului din Marea Britanie, conform prevederilor Articolului 31 al Directivei 2001/83/CE.

Reevaluarea a fost realizată de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC). Deoarece toate medicamentele care conțin diclofenac sunt autorizate prin procedură națională, recomandările emise de PRAC au fost înaintate Grupului de Coordonare pentru Procedurile de Recunoaștere Mutuală și Descentralizată – uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh), care a adoptat o decizie finală. CMDh este organismul de reglementare care reprezintă autoritățile naționale de reglementare în domeniul medicamentului din statele membre ale Uniunii Europene.

Întrucât opinia CMDh a fost adoptată prin vot majoritar, aceasta va fi transmisă Comisiei Europene care va adopta o decizie cu aplicabilitate obligatorie prin lege la nivelul întregii UE.

### **Contactați ofițerii de presă:**

Monika Benstetter sau Martin Harvey Allchurch

Tel. +44(0)20 7418 8427

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