



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 June 2013  
EMA/380947/2013

## Nuovo avviso di sicurezza per diclofenac – Il CMDh adotta la raccomandazione del PRAC

### Nuove misure mirate a minimizzare i rischi cardiovascolari

Il Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per uso umano (CMDh), ha approvato a maggioranza un nuovo parere di sicurezza per i medicinali contenenti diclofenac che vengono somministrati in capsule, compresse, supposte o iniezioni, destinati ad avere un effetto su tutto il corpo (noto come effetto sistemico). Il nuovo parere mira a minimizzare i rischi degli effetti di questi medicinali sul cuore e sulla circolazione.

Questo segue una recente revisione effettuata dal Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) il quale ha rilevato che gli effetti del diclofenac somministrato per via sistemica sul cuore e sulla circolazione sono simili a quelli degli inibitori selettivi della COX-2, un altro gruppo di antidolorifici. Questo si applica in particolare quando il diclofenac è utilizzato ad alte dosi e per trattamenti prolungati.

Il PRAC pertanto ha raccomandato che le misure già in atto, per ridurre al minimo i rischi di eventi tromboembolici arteriosi per gli inibitori selettivi della COX-2, devono essere applicate anche al diclofenac.

Il CMDh ha concordato con le conclusioni del PRAC che, nonostante i benefici del diclofenac somministrato per via sistemica siano ancora superiori ai rischi, tali rischi sono simili a quelli degli inibitori della COX-2, e ha approvato la raccomandazione per cui devono essere applicate simili precauzioni.

La posizione del CMDh sarà inviata alla Commissione europea, la quale adotterà una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

Il Diclofenac è un medicinale ampiamente utilizzato per alleviare il dolore e l'infiammazione, in particolare in condizioni dolorose come l'artrite. Appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "medicinali anti-infiammatori non steroidei" (FANS). La sicurezza dei FANS è stata attentamente monitorata dalle autorità regolatorie dell'Unione Europea. Le revisioni di questi medicinali effettuate nel 2005, 2006 e 2012 hanno confermato che i FANS, come classe, sono associati ad un lieve incremento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (coaguli di sangue nelle arterie) specialmente in pazienti con preesistenti condizioni cardiocircolatorie o con accertati fattori di rischio cardiovascolari, che in alcuni casi hanno portato a infarto o ictus, soprattutto se usati ad alte dosi e per lunghi periodi.



Per questo rischio esiste già un'avvertenza di classe e gli stampati di tutti i FANS raccomandano che questi medicinali siano utilizzati alla più bassa dose efficace per il minor periodo di tempo necessario a controllare i sintomi. Poiché il rischio è noto per essere un po' più alto con il sottogruppo dei FANS, noti come inibitori selettivi della COX-2, per minimizzare il rischio sono raccomandate ulteriori misure nelle informazioni del prodotto.

La revisione del PRAC sul diclofenac è stata avviata, su richiesta dell'Agenzia regolatoria dei medicinali del Regno Unito, MHRA, a ottobre 2012 a seguito dei risultati della revisione del 2012 sui FANS. Quest'ultima ha identificato un lieve aumentato rischio di questi effetti indesiderati cardiovascolari con diclofenac rispetto agli altri FANS - un incremento simile a quello osservato con gli inibitori selettivi della COX-2. Il rischio cardiovascolare con qualsiasi FANS dipende da fattori di rischio di base della persona, come l'elevata pressione sanguigna e i livelli di colesterolo e anche preesistenti condizioni cardiocircolatorie. Circa 8 persone su 1.000 per anno, con un moderato rischio di malattie cardiache, sono predisposte ad avere un attacco di cuore. L'aumento atteso del numero complessivo di attacchi cardiaci nelle persone a rischio moderato trattate con diclofenac è approssimativamente di 3 casi ogni 1000 persone per anno (fino ad 11 per 1000 persone per anno).

### **Informazioni per i pazienti**

- Complessivamente, i benefici di questi medicinali sono maggiori rispetto ai rischi, ma c'è un lieve rischio di infarto o ictus in pazienti che assumono regolarmente diclofenac somministrato per via sistemica, specialmente ad alte dosi (150 mg/die) e per lunghi periodi. Se 1000 pazienti per anno, a moderato rischio, assumessero diclofenac, ci sarebbero circa 3 casi in più di infarto tra di loro rispetto a pazienti che non assumono questo medicinale.
- Il rischio con diclofenac è ulteriormente incrementato se tu sei già a più alto rischio, così l'uso non è più raccomandato se hai già avuto un infarto o ictus, o soffri di insufficienza cardiaca, oppure di ostruzione dei vasi sanguigni al cuore o al cervello o se hai subito un'operazione per rimuovere tali ostruzioni o inserire bypass, o se hai problemi circolatori che limitano il flusso di sangue negli arti.
- Se tu hai altri fattori di rischio come un'alta pressione sanguigna o un'alta concentrazione di colesterolo nel sangue, diabete o se fumi, il tuo medico valuterà se devi assumere diclofenac e il miglior modo per assumerlo.
- Se tu sei in trattamento con diclofenac da lungo tempo avrai bisogno di rivalutare la terapia per assicurare che è ancora giusta per te. Rivolgiti al tuo medico al tuo prossimo appuntamento in programma.
- Non devi interrompere il trattamento con diclofenac senza prima consultare il tuo medico.
- Per ogni chiarimento parla con il tuo medico o farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Gli studi clinici e i dati epidemiologici mostrano consistentemente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto a un alto dosaggio (150 mg/die) e per il trattamento prolungato.
- L'uso di diclofenac è controindicato nei pazienti con accertata insufficienza cardiaca congestizia (ICC classe II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o patologie cerebrovascolari.

- I pazienti con significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (per esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione.
- Dato che i rischi cardiovascolari a carico del diclofenac possono aumentare in base alla dose e alla durata dell'esposizione, il medicinale deve essere somministrato per la più breve durata possibile e alla più bassa dose efficace giornaliera. Il trattamento sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente in base al bisogno del paziente.
- Alla luce di quanto detto sopra, tutti i pazienti che assumono regolarmente diclofenac devono essere rivalutati al successivo appuntamento programmato.

Ulteriori informazioni riguardanti la revisione di sicurezza a livello europeo:

- L'efficacia di diclofenac è ben nota. Tuttavia, i dati provenienti da precedenti revisioni effettuate nel 2005, 2006 e 2012 hanno suggerito un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici arteriosi che a volte è stato maggiore rispetto a altri FANS comunemente prescritti e in alcuni casi pari o maggiore di quello osservato con alcuni inibitori della COX-2. Inizialmente i limiti dei dati avevano reso difficile quantificare il rischio, ma al momento della revisione del 2012 ha cominciato a delinearsi un quadro più omogeneo. L'ultima revisione del PRAC è stata pertanto avviata per valutare il rapporto beneficio-rischio associato all'uso sistemico del diclofenac.
- Il PRAC ha ulteriormente riesaminato i dati disponibili tra cui diversi nuovi studi caso-controllo e di coorte, una *post-hoc analisi* dei dati del programma<sup>1</sup> MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*), e una metanalisi<sup>2</sup> dal CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration*) che ha coinvolto più di 600 studi clinici. Quest'ultimo ha rilevato che, rispetto al placebo, il rischio di eventi vascolari maggiori è aumentato di circa un terzo rispetto all'inibitore COX-2 (rate ratio [RR] 1.37, di intervallo di confidenza del 95% [CI] 1.14-1.66; p=0.0009) o al diclofenac (1.41, 1.12-1.78; p=0.0036), principalmente a causa di un aumento di eventi coronarici maggiori (coxibs: 1.76, 1.31-2.37; p=0.0001; diclofenac: 1.70, 1.19-2.41; p=0.0032). Nel complesso, rispetto al placebo, l'assunzione di diclofenac o di un coxib ha causato circa tre ulteriori eventi vascolari maggiori per 1.000 partecipanti per anno, uno dei quali ha portato al decesso; nei soggetti ad alto rischio, la probabilità di sviluppare un evento vascolare maggiore sarebbe di circa sette o otto casi in più, di cui due potrebbero essere fatali.

Sebbene il rischio sia probabilmente dose-dipendente, il PRAC ha considerato che il rischio di trombosi cardiovascolare non può essere escluso per tutti i dosaggi di diclofenac, specialmente in pazienti con preesistenti co-morbidità.

Il Diclofenac è efficace nella riduzione dell'infiammazione e del dolore. Tuttavia, considerando che il rischio cardiovascolare con diclofenac somministrato per via sistemica appare simile a quello riscontrato per gli inibitori selettivi della COX-2, si è ritenuto che qualsiasi minimizzazione del rischio in vigore per gli inibitori della COX-2 rispetto al rischio cardiovascolare deve essere applicato anche al diclofenac. Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate e gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano diclofenac somministrato per via sistemica riceveranno ulteriori e adeguate comunicazioni a livello nazionale.

#### Bibliografia

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.](#)

---

## **Maggiori informazioni sul medicinale**

Diclofenac è autorizzato per il sollievo del dolore e dell'infiammazione in una vasta gamma di condizioni, tra cui le condizioni artritiche e i disturbi acuti muscoloscheletrici. E' attualmente disponibile nell'Unione europea (UE) in un numero di differenti formulazioni. La maggior parte delle formulazioni sono per uso sistemico (somministrazione attraverso il corpo, come ad esempio medicinale orale e iniettabile), le quali sono oggetto della revisione in corso. I medicinali contenenti diclofenac sono stati autorizzati da procedure di approvazione nazionale degli Stati membri dell'UE e sono disponibili da molti anni in una vasta gamma di nomi commerciali.

Diclofenac è un FANS. I FANS tradizionali agiscono bloccando gli effetti dei due enzimi della ciclo-ossigenasi (COX), noti come COX-1 e COX-2, con conseguente ridotta produzione di sostanze chiamate prostaglandine. Poiché alcune prostaglandine sono coinvolte nel causare dolore e infiammazione in siti di lesione o danno nel corpo, una ridotta produzione di prostaglandine riduce il dolore e l'infiammazione. Oltre al diclofenac, FANS ampiamente usati sono anche ibuprofene e naprossene. Un sottogruppo di FANS, chiamato 'inibitori selettivi della COX-2' (noto anche come 'coxib'), agisce bloccando l'enzima COX-2 piuttosto che entrambi.

## **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione del diclofenac somministrato per via sistemica è stata avviata il 31 ottobre 2012 su richiesta dell'Agenzia del Regno Unito, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. La revisione di questi dati è stata prima condotta dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Poiché i medicinali contenenti diclofenac sono tutti autorizzati attraverso procedure nazionali, le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione finale.

Il CMDh è un organismo rappresentante gli stati membri dell'UE che è responsabile di assicurare norme di sicurezza armonizzate per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali di autorizzazione all'immissione in commercio in tutta l'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata dalla maggioranza essa sarà trasmessa alla Commissione europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

---

## **Contatti dell'Ufficio stampa dell'Agenzia Europea dei Medicinali**

Monika Benstetter or Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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