



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 25. september 2013
EMA/592685/2013

Nye sikkerhedsanvisninger for diclofenac

Nye tiltag skal minimere de kardiovaskulære risici.

Den 28. juni 2013 vedtog Koordinationsgruppen Vedrørende Gensidig Anerkendelse og Decentraliserede Godkendelsesprocedurer - human (CMD(h)) ved en flertalsafgørelse nye sikkerhedsanvisninger for lægemidler indeholdende diclofenac som kapsler, tabletter, suppositorier og injektionsvæsker, dvs. lægemiddelformer med tilsigtet virkning på hele kroppen (systemisk virkning). Med de nye anvisninger skal risiciene ved disse lægemidlers virkninger på hjertet og kredsløbet minimeres.

Dette følger efter en gennemgang foretaget af Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som fandt, at virkningerne af systemisk diclofenac på hjertet og kredsløbet svarer til virkningerne af en anden gruppe smertestillende lægemidler, nemlig selektive COX-2-hæmmere. Navnlig er dette tilfældet, når diclofenac anvendes i høje doser og til langvarig behandling. PRAC anbefalede derfor, at de forholdsregler, der allerede er indført for at minimere risiciene for blodpropper i arterierne med selektive COX-2-hæmmere, også skal gælde for diclofenac.

CMDh tilsluttede sig PRAC's konklusion om, at fordelene ved systemisk diclofenac fortsat overstiger risiciene, men da disse risici svarer til risiciene med COX-2-hæmmere, vedtog CMDh anbefalingen om, at der skal gælde samme forholdsregler for diclofenac.

CMDh's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og den 25. september 2013 en endelig beslutning, der er retligt bindende i hele EU.

Diclofenac har udbredt anvendelse som smertestillende og inflammationsdæmpende middel, navnlig ved smertefulde sygdomme som gigt. Diclofenac tilhører gruppen af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Sikkerheden af NSAID er blevet tæt overvåget af lægemiddelmyndighederne i EU. Gennemgange af disse lægemidler i 2005, 2006 og 2012 har bekræftet, at NSAID som klasse er forbundet med en let forhøjet risiko for blodpropper i arterierne (arterielle tromboemboliske hændelser). Dette gælder navnlig for patienter med underliggende hjerte- og kredsløbssygdom eller med visse kardiovaskulære risikofaktorer, som i nogle tilfælde har medført hjerteanfald eller slagtilfælde, navnlig ved anvendelse i høje doser og i lang tid.

Der er indført en klasseadvarsel, og i produktinformationen for alle NSAID anbefales det, at disse lægemidler anvendes i den laveste effektive dosis og i den kortest mulige tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne. Da risikoen vides at være noget højere med undergruppen af NSAID



bestående af selektive COX-2-hæmmere, anbefales der skærpede foranstaltninger til risikominimering i produktinformationen for disse lægemidler.

PRAC's gennemgang af diclofenac blev indledt på foranledning af Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse MHRA i oktober 2012 som reaktion på resultaterne af 2012-gennemgangen af NSAID. Gennemgangen viste, at risikoen for sådanne kardiovaskulære bivirkninger er lidt højere med diclofenac end med andre NSAID – en forskel svarende til den, der ses med COX-2-hæmmere. For ethvert NSAID afhænger den kardiovaskulære risiko af personens underliggende risikofaktorer såsom højt blodtryk og kolesterolniveau foruden underliggende hjerte- eller kredsløbssygdom. Af hver 1 000 personer med moderat risiko for hjertesygdom må ca. 8 forventes at få et hjerteanfald i løbet af et år. Det samlede antal hjerteanfald hos personer med moderat risiko kan forventes at stige med ca. 3 tilfælde årligt for hver 1 000 personer behandlet med diclofenac (dvs. til 11 pr. 1 000 personer pr. år).

Information til patienter

- Overordnet er fordelene ved dette lægemiddel større end dets risici, men der er en lille risiko for hjerteanfald eller slagtilfælde hos patienter, der regelmæssigt bruger diclofenac systemisk, navnlig i høje doser (150 mg dagligt) og i lange perioder. Hvis 1 000 patienter med moderat risiko tager diclofenac i et år, vil der være ca. 3 ekstra hjertetilfælde blandt dem i forhold til patienter, der ikke tager diclofenac.
- Risikoen med diclofenac er ekstra forhøjet, hvis du i forvejen har forhøjet risiko. Derfor frarådes du nu at anvende det, hvis du allerede har haft et hjerteanfald eller slagtilfælde, hvis du har hjertesvigt, blokering af blodkarrene til hjertet eller hjernen, hvis du har fået foretaget en operation til at åbne sådanne blokerede kar eller en bypass-operation, eller hvis du har kredsløbsproblemer med nedsat blodtilførsel til arme og ben.
- Hvis du har andre risikofaktorer såsom højt blodtryk, højt kolesteroltal eller sukkersyge eller er ryger, er det op til lægens vurdering, om du skal anvende diclofenac, og på hvilken måde det er bedst at tage det.
- Hvis du er i langvarig behandling med diclofenac, skal du få din behandling gennemgået for at sikre, at den stadig er den rette til dig. Tal med lægen om det ved den næste planlagte konsultation.
- Du skal ikke holde op med at tage lægemidlet uden at have talt med lægen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Information til sundhedspersoner

- Kliniske undersøgelser og epidemiologiske data tyder på, at brug af diclofenac kan være forbundet med øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi), navnlig i høje doser (150 mg dagligt) og ved langtidsbehandling.
- Diclofenac er kontraindiceret ved manifest hjertesvigt (NYHA klasse II-IV), iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og cerebrovaskulær sygdom.
- Patienter med nævneværdige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) bør kun behandles med diclofenac efter nøje overvejelse.
- Da de kardiovaskulære risici med diclofenac kan øges med øget dosis og eksponeringsvarighed, bør der anvendes den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive daglige dosis.

Patientens behov for symptomatisk lindring og responsen på behandlingen bør revurderes regelmæssigt.

- På baggrund af alt ovenstående bør alle patienter, der får regelmæssig behandling med diclofenac, gennemgås ved næste planlagte konsultation.

Yderligere oplysninger om den EU-dækkende sikkerhedsgennemgang:

- Effektiviteten af diclofenac er almindelig anerkendt. De tidligere gennemgange i 2005, 2006 og 2012 tydede imidlertid på en relativt øget risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, som var noget højere end for andre sædvanligt ordinerede NSAID og i nogle tilfælde mindst lige så stor som den, der ses med visse COX-2-hæmmere. I begyndelsen havde begrænsninger i dataene vanskeliggjort kvantificering af risikoen, men ved afslutningen af gennemgangen i 2012 begyndte der at tegne sig et sammenhængende billede. Den seneste gennemgang foretaget af PRAC blev derfor iværksat med særligt henblik på vurdering af benefit/risk-forholdet for systemisk administreret diclofenac.
- PRAC har yderligere gennemgået foreliggende data, herunder flere nye case-control- og kohorteundersøgelser, en post hoc-analyse af data fra MEDAL-programmet (Multinational Etoricoxib and diclofenac Arthritis Long-term)¹ og en metaanalyse², der blev udført af Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration og omfattede over 600 kliniske undersøgelser. Analysen viste, at i forhold til placebo blev risikoen for større vaskulære hændelser øget med ca. en tredjedel af en COX-2 inhibitor (med et forhold mellem raterne [RR] på 1,37 med 95 % sikkerhedsinterval [SI] 1,14-1,66; p=0,0009) og af diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), hovedsagelig som følge af en stigning i større koronare hændelser (coxib-præparater: 1,76, [1,31; 2,37]; p=0,0001; diclofenac: 1,70, [1,19; 2,41]; p=0,0032). I forhold til placebo medfører behandling med diclofenac eller en coxib totalt ca. 3 yderligere større vaskulære hændelser 1 000 deltagere pr. år, heraf ét fatalt; af personer med høj risiko vil der være 7-8 flere, der får en større vaskulær hændelse, heraf to fatale. Skønt risikoen må forventes at være dosisafhængig, mente PRAC ikke at det kan udelukkes, at der er kardiovaskulær trombotisk risiko ved alle doser af diclofenac, navnlig hos patienter med præeksisterende komorbiditet.

Diclofenac er effektivt til at reducere inflammation og smerter. I betragtning af, at der ses samme forhøjelse af den kardiovaskulære risiko med diclofenac som med selektive COX-2-hæmmere, fandt udvalget imidlertid, at enhver foranstaltning til minimering af den kardiovaskulære risiko, der finder anvendelse for COX-2-hæmmere, også bør gælde for diclofenac. Produktoplysningerne vil blive ændret, og sundhedspersoner, der ordinerer eller udleverer systemisk diclofenac, vil modtage passende yderligere information på nationalt plan.

Litteraturhenvisninger

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.](#)

Mere om lægemidlet

Diclofenac er godkendt til lindring af smerter og inflammation ved en lang række tilstande, herunder gigtsygdomme og akutte lidelser i muskler og knogler. Diclofenac er på markedet i Den Europæiske

Union (EU) i en række forskellige formuleringer. De fleste formuleringer er til systemisk anvendelse (til behandling af hele kroppen såsom orale præparater og injektionspræparater) som omfattet af denne gennemgang. Lægemidler indeholdende diclofenac har været godkendt ved nationale procedurer i EU-medlemsstaterne og har været på markedet i mange år under mange forskellige handelsnavne.

Diclofenac er et NSAID. Traditionelle NSAID virker ved at blokere virkningerne af de to cyclooxygenase- (COX-) enzymer COX-1 og COX-2, hvorved produktionen af prostaglandiner mindskes. Prostaglandiner medvirker til smerter og inflammation de steder i kroppen, hvor der er sket skade. Smerter og inflammation kan derfor dæmpes ved at nedsætte produktionen af prostaglandiner. Af NSAID med udbredt anvendelse findes foruden diclofenac også ibuprofen og naproxen. En undergruppe af NSAID, "selektive COX-2-hæmmere" (også kaldet coxib-præparater) virker ved at blokere COX-2-enzymet frem for begge enzymer.

Mere om proceduren

Gennemgangen af systemiske præparater med diclofenac blev indledt den 31. oktober 2012 på anmodning af Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.

Disse data blev først gennemgået af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC). Da lægemidler indeholdende diclofenac alle er godkendt nationalt, blev PRAC's anbefalinger overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – human (CMDh), som vedtog et endeligt standpunkt. CMDh er et organ, der repræsenterer EU's medlemsstater og har ansvar for at sikre harmoniserede sikkerhedsnormer i hele EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

Eftersom CMDh vedtog dette standpunkt ved en flertalsafgørelse, blev det overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte det og vedtog en retligt bindende beslutning, der er gyldig i hele EU.

Kontakt vores pressesekretærer

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu