



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. September 2013
EMA/592685/2013

Neuer Sicherheitshinweis für Diclofenac

Neue Maßnahmen zur Minimierung kardiovaskulärer Risiken

Am 28. Juni 2013 befürwortete die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (*Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; CMDh*) mehrheitlich einen neuen Sicherheitshinweis für Diclofenac-haltige Arzneimittel, die als Kapseln, Tabletten, Suppositorien oder Injektionen verabreicht werden und eine Wirkung auf den gesamten Körper haben sollen (sogenannte systemische Wirkung). Der neue Sicherheitshinweis soll die Risiken von Wirkungen dieser Arzneimittel auf das Herz und den Kreislauf minimieren.

Dies erfolgte im Nachgang zu einer Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC*) der Agentur, der feststellte, dass die Wirkungen systemischen Diclofenacs auf das Herz und den Kreislauf jenen selektiver COX-2-Hemmer, einer anderen Gruppe von Schmerzmitteln, ähnlich sind. Dies gilt insbesondere, wenn Diclofenac in hohen Dosen und zur Langzeitbehandlung angewendet wird. Der PRAC empfahl daher, dass für Diclofenac die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten sollten, die für selektive COX-2-Hemmer bereits Anwendung finden, um das Risiko von Blutgerinnseln in den Arterien zu senken.

Die CMDh stimmte der Schlussfolgerung des PRAC zu, dass, obwohl der Nutzen systemischen Diclofenacs immer noch gegenüber den Risiken überwiegt, diese Risiken jenen selektiver COX-2-Hemmer ähnlich sind, und befürwortete die Empfehlung, dass ähnliche Vorsichtsmaßnahmen Anwendung finden sollten.

Die Position der CMDh wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, welche sie bestätigte und am 25. September 2013 eine endgültige EU-weite rechtlich bindende Entscheidung traf.

Diclofenac ist ein weithin angewendetes Arzneimittel zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen, insbesondere bei schmerzhaften Erkrankungen wie Arthritis. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel“ (*non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID*). Die Sicherheit von NSAID wurde von Regulierungsbehörden in der EU engmaschig überwacht. Überprüfungen dieser Arzneimittel aus den Jahren 2005, 2006 und 2012 bestätigten, dass NSAID als Arzneimittelklasse mit einem leicht erhöhten Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse (Blutgerinnsel in den Arterien) assoziiert sind, insbesondere bei Patienten mit zugrundeliegenden Herz- oder Kreislauferkrankungen oder mit bestimmten



kardiovaskulären Risikofaktoren, die in einigen Fällen zu Herzinfarkten oder Schlaganfällen führten, vor allem bei Anwendung hoher Dosen oder über lange Zeiträume.

Für die Arzneimittelklasse besteht eine Warnung vor diesem Risiko und die Produktinformationen aller NSAID empfehlen, dass diese Arzneimittel in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzestnötigen Zeitraum zur Kontrolle der Symptome anzuwenden sind. Da das Risiko in der NSAID-Subgruppe der COX-2-Hemmer bekanntermaßen etwas höher ist, werden in deren Produktinformationen verstärkt Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen.

Die Überprüfung von Diclofenac durch den PRAC wurde auf Ersuchen der Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreiches, der MHRA, im Oktober 2012 als Reaktion auf Befunde der Überprüfung von NSAID von 2012 eingeleitet. In Letzterer wurde ein leicht erhöhtes Risiko dieser kardiovaskulären Nebenwirkungen unter Diclofenac im Vergleich zu anderen NSAID festgestellt. Es handelt sich um einen ähnlichen Anstieg wie jener, der unter COX-2-Hemmern beobachtet wurde. Das kardiovaskuläre Risiko unter NSAID hängt von den zugrundeliegenden Risikofaktoren der betroffenen Person ab, wie etwa Bluthochdruck und hoher Cholesterinspiegel sowie zugrundeliegende Herz- und Kreislauferkrankungen. Etwa 8 von 1000 Menschen mit einem mäßigen Risiko einer Herzerkrankung erleiden wahrscheinlich innerhalb eines Jahres einen Herzinfarkt. Die Gesamtanzahl an Herzinfarkten bei Menschen mit einem mäßigen Risiko würde erwartungsgemäß um 3 Fälle pro Jahr pro 1000 mit Diclofenac behandelten Menschen (auf 11 pro 1000 Menschen pro Jahr) steigen.

Informationen für Patienten

- Insgesamt ist der Nutzen dieses Arzneimittels größer als seine Risiken. Es besteht jedoch ein geringes Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle bei Patienten, die regelmäßig systemisches Diclofenac anwenden, insbesondere bei hohen Dosen (150 mg täglich) und Anwendung über lange Zeiträume. Wenn 1000 Patienten mit mäßigem Risiko ein Jahr lang Diclofenac anwenden würden, würden im Vergleich zu Patienten, die Diclofenac nicht einnehmen, etwa 3 zusätzliche Fälle von Herzinfarkten unter ihnen auftreten.
- Das Risiko im Zusammenhang mit Diclofenac ist weiter erhöht, wenn Sie bereits einem erhöhten Risiko unterliegen. Daher wird die Anwendung nicht mehr empfohlen, wenn Sie bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten oder an kardialem Versagen oder verstopften Blutgefäßen, die zum Herzen oder Gehirn führen, leiden oder sich einer Operation zur Wiedereröffnung dieser Blutgefäße oder einer Bypass-Operation unterzogen haben oder Kreislaufprobleme haben, welche die Durchblutung ihrer Gliedmaßen beeinträchtigen.
- Wenn Sie andere Risikofaktoren, wie etwa Bluthochdruck, hohe Cholesterinspiegel, Diabetes oder Rauchen, aufweisen, wird Ihr Arzt beurteilen müssen, ob und wie Sie Diclofenac am besten anwenden sollten.
- Wenn Sie derzeit eine Langzeitbehandlung mit Diclofenac erhalten, müssen Sie Ihre Behandlung überprüfen lassen, um sicherzustellen, dass sie noch immer richtig für Sie ist. Sprechen Sie bei Ihrem nächsten geplanten Termin mit Ihrem verschreibenden Arzt.
- Sie sollten die Behandlung nicht absetzen, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.
- Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Daten aus klinischen Prüfungen sowie epidemiologische Daten weisen konsistent auf ein erhöhtes Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkte und Schlaganfälle) im

Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac hin, insbesondere bei hohen Dosen (150 mg täglich) und Langzeitbehandlung.

- Die Anwendung von Diclofenac ist bei Patienten mit diagnostiziertem kongestivem Herzversagen (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer Arterienerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung kontraindiziert.
- Patienten mit signifikanten kardiovaskulären Risikofaktoren (wie etwa Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Rauchen) sollten nur nach gründlicher Überlegung mit Diclofenac behandelt werden.
- Da das kardiovaskuläre Risiko von Diclofenac mit der Dosis und der Expositionsdauer ansteigen kann, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum angewendet werden. Der Bedarf des Patienten für eine symptomatische Linderung und das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig neu beurteilt werden.
- Angesichts der oben aufgeführten Erwägungen sollte bei allen Patienten, die eine regelmäßige Diclofenac-Therapie erhalten, beim nächsten geplanten Termin die Behandlung überprüft werden.

Weitere Informationen über die EU-weite Sicherheitsüberprüfung:

- Die Wirksamkeit von Diclofenac ist nachgewiesen. Allerdings weisen Daten aus vorherigen Überprüfungen aus den Jahren 2005, 2006 und 2012 auf ein erhöhtes relatives Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse hin, das manchmal höher als bei anderen gemeinhin verschriebenen NSAID und in einigen Fällen genauso hoch oder höher als das Risiko, das im Zusammenhang mit bestimmten COX-2-Hemmern beobachtet wurde, war. Die Begrenztheit der Daten erschwerte es anfangs, das Risiko zu quantifizieren. Jedoch zeichnete sich zum Zeitpunkt der Überprüfung von 2012 ein konsistentes Bild ab. Die letzte Überprüfung durch den PRAC wurde daher eingeleitet, um spezifisch das Nutzen-Risiko-Verhältnis systemischen Diclofenacs zu beurteilen.
- Der PRAC hat die verfügbaren Daten weiter überprüft, einschließlich verschiedener neuer Fallkontroll- und Kohortenstudien, einer Post-hoc-Analyse der Daten aus dem MEDAL-Programm (MEDAL = *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*)¹ und einer Metaanalyse² der „*Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration*“, die mehr als 600 klinische Prüfungen einbezog. Letztere stellte fest, dass das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo sowohl durch einen COX-2-Hemmer (Ratenverhältnis [RR] 1,37, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,14-1,66; p=0,0009) als auch durch Diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036) um etwa ein Drittel erhöht war, hauptsächlich aufgrund eines Anstiegs schwerer koronarer Ereignisse (Coxibe: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; Diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). Insgesamt führte eine Zuweisung zu Diclofenac oder zu einem Coxib im Vergleich zu Placebo zu etwa drei zusätzlichen schweren vaskulären Ereignissen pro 1000 Teilnehmer pro Jahr, wobei ein solches Ereignis tödlich verlief. Bei Personen mit hohem Risiko würden zusätzliche sieben oder acht Personen ein schweres vaskuläres Ereignis erleiden, wobei zwei tödlich verlaufen würden. Obwohl das Risiko wahrscheinlich dosisabhängig ist, war der PRAC der Ansicht, dass das kardiovaskuläre thrombotische Risiko bei keiner der Dosen von Diclofenac ausgeschlossen werden kann, insbesondere nicht bei Patienten mit vorbestehenden Begleiterkrankungen.

Diclofenac ist zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen wirksam. Unter Berücksichtigung dessen, dass das kardiovaskuläre Risiko unter systemischem Diclofenac dem Risiko selektiver COX-2-Hemmer ähnlich ist, gelangte man zu dem Schluss, dass jegliche Risikominimierung, die für COX-2-Hemmer in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko Anwendung findet, auch für Diclofenac gelten sollte.

Die Produktinformationen werden geändert werden und das medizinische Fachpersonal, das systemisches Diclofenac verschreibt oder ausgibt, wird eine entsprechende zusätzliche Mitteilung auf nationaler Ebene erhalten.

Literaturhinweise

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.](#)

Weitere Informationen zu dem Arzneimittel

Diclofenac ist zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit vielfältigen Erkrankungen, einschließlich arthritischer Erkrankungen und akuter Muskuloskeletalerkrankungen, zugelassen. Es ist in der Europäischen Union (EU) derzeit in verschiedenen Formulierungen erhältlich. Die meisten Formulierungen sind zur systemischen Anwendung (zur Behandlung des gesamten Körpers, wie etwa orale oder injizierbare Arzneimittel). Diese systemischen Formulierungen bilden den Geltungsbereich der aktuellen Überprüfung. Diclofenac-haltige Arzneimittel wurden im Zuge nationaler Zulassungsverfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen und sind seit vielen Jahren unter zahlreichen Handelsnamen erhältlich.

Diclofenac ist ein NSAID. Herkömmliche NSAID wirken, indem sie die Wirkungen von zwei Enzymen, den sogenannten Cyclooxygenasen (COX), die als COX-1 und COX-2 bezeichnet werden, blockieren, was zu einer verminderten Bildung der als Prostaglandine bezeichneten Substanzen führt. Da einige Prostaglandine an der Entstehung von Schmerzen und Entzündungen bei Verletzungen oder Schäden im Körper beteiligt sind, lindert eine verminderte Bildung von Prostaglandinen Schmerzen und Entzündungen. Weitere weithin angewendete NSAID sind neben Diclofenac auch Ibuprofen und Naproxen. Eine Subgruppe der NSAID, die sogenannten „selektiven COX-2-Hemmer“ (auch bekannt als „Coxibe“), wirkt, in dem sie vor allem das Enzym COX-2 und nicht beide blockiert.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung systemischen Diclofenacs wurde am 31. Oktober 2012 nach Aufforderung durch die Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Da Diclofenac-haltige Arzneimittel national zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) geleitet, welche eine endgültige Position annahm. Die CMDh, eine die EU-Mitgliedstaaten repräsentierende Einrichtung, ist dafür zuständig, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die im Zuge nationaler Verfahren innerhalb der EU zugelassen wurden, sicherzustellen.

Da die Position der CMDh mehrheitlich angenommen wurde, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, welche sie bestätigte und eine endgültige EU-weite rechtlich bindende Entscheidung traf.

Kontaktdaten unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu