



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. september 2013
EMA/592685/2013

Uus ohutusteave diklofenaki kohta

Uute meetmete eesmärk on kardiovaskulaarsete riskide vähendamine

28. juunil 2013 kiitis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm (CMDh) enamushäältega heaks uued ohutusmeetmed diklofenakki sisaldavate ravimite kohta, mida manustatakse kapslite, tablettide, ravimküünalde või süstidena ja mis peavad toimet avaldama kogu organismis (süsteemne toime). Uute ohutusmeetmete eesmärk on vähendada nimetatud ravimite toimete kardiovaskulaarseid riske.

Soovitus põhineb Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee (PRAC) hinnangul, milles leiti, et süsteemselt manustatud diklofenaki toimed südamele ja veresoonkonnale on sarnased selektiivsete COX-2 inhibiitorite (teine valuvaigistite klass) toimega. See kehtib eriti juhul, kui diklofenakki kasutatakse suures annuses ja pikaajaliseks raviks. Seetõttu otsustas riskihindamiskomitee, et samu ettevaatusabinõusid, mis verehüüvete tekkeriski vähendamiseks arterites on juba kasutusel selektiivsete COX-2 inhibiitorite puhul, tuleb rakendada ka diklofenaki kasutamisel.

Koordineerimisrühm nõustus riskihindamiskomitee järeldusega, et kuigi süsteemselt manustatud diklofenaki kasulikkus on endiselt suurem kui sellega kaasnevad riskid, on need sarnased COX-2 inhibiitoritega seotud riskidega, mistõttu kinnitas ta riskihindamiskomitee soovitusel kohaldada diklofenakile samu ettevaatusabinõusid.

Koordineerimisrühma seiskoht saadeti Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 25. septembril 2013 vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

Diklofenakki kasutatakse meditsiinis laialdaselt valu- ja põletikuvastase ravimina, eriti haigusseisundite korral, millega kaasneb valusündroom (näiteks artriit). Diklofenak kuulub mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite klassi (NSAID-ravimid). Euroopa Liidu pädevad asutused on NSAID-ravimite ohutust hoolikalt jälginud. Aastatel 2005, 2006 ja 2012 tehtud hindamised kinnitasid, et NSAID-ravimid on seotud arteriaalse trombemboolia (verehüübed arterites) juhtude vähese suurenenud riskiga, eriti patsientidel, kellel esinevad südame või veresoonkonna haigused või teatud kardiovaskulaarse riski tegurid, mis mõnel juhul on viinud südameinfarkti või ajuinsuldi tekkele, eriti kui neid ravimeid on kasutatud suures annuses ja pika aja vältel.

Nimetatud riski hoiatus kehtib kõigi selle klassi ravimite kohta ja kõigi NSAID-ravimite teabes on soovitus kasutada vähimat toimivat annust lühima võimaliku aja jooksul, et haigussümptomeid



reguleerida. Et see risk on teadaolevalt veidi suurem NSAID-ravimite COX-2 selektiivsete inhibiitorite alamrühmas, on nende ravimiteabes riskide vähendamiseks soovitatud rohkem meetmeid.

Riskihindamiskomitee algatas diklofenaki hindamise Ühendkuningriigi raviameti (MHRA) nõudmisel 2012. aasta oktoobris vastusena NSAID-ravimite 2012. aasta läbivaatuse tulemustele. Hindamisel leiti, et sarnaselt COX-2 inhibiitoritega on diklofenakil vähene suurenenud kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude risk. Mis tahes NSAID-ravimi kardiovaskulaarne risk sõltub üksikpatsiendi kaasuvatest riskiteguritest, näiteks kõrge vererõhk või vere suur kolesteroolisisaldus, samuti kaasuvatest südame või veresoonehaigustest. Südameinfarkt esineb aastas ligikaudu 8 isikul 1000-st, kellel on mõõdukas südamehaiguse risk. Diklofenaki kasutamisel suureneb südameinfarktide üldarv mõõduka riskiga isikutel umbes 3 juhu võrra aastas 1000 isiku kohta (11 juhtu 1000 isiku kohta aastas).

Teave patsientidele

- Üldkokkuvõttes on diklofenaki kasulikkus suurem kui sellega kaasnevad riskid, kuid ravimi kasutamisel on südameinfarkti või ajuinsuldi tekke väike risk patsientidel, kes kasutavad regulaarselt diklofenaki süsteemseid ravimvorme, eriti suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikka aega. Kui 1000 mõõduka riskiga patsienti võtab diklofenakki ühe aasta vältel, tekib sellises patsiendirühmas ligikaudu 3 täiendavat südameinfarkti juhtu võrreldes patsientidega, kes diklofenakki ei kasuta.
- Diklofenakiga seotud risk on suurem, kui te olete suurema riski rühmas, seetõttu ei ole diklofenaki kasutamine soovitatav, kui südameinfarkt või ajuinsult on juba olnud või kui teil on südamepuudulikkus, südame- või ajuarterite ummistus või operatsioon verevoolu taastamiseks või ummistunud kohtadest möödajuhtimiseks või vereringeprobleemid, mis vähendavad vere voolu jäsemetesse.
- Kui teil esinevad veel muud riskitegurid, näiteks kõrge vererõhk, vere suur kolesteroolisisaldus, diabeet, või kui te suitsetate, siis peab teie arst hindama, kas te võite diklofenakki võtta ja kuidas oleks seda kõige parem teha.
- Kui saate pikaajalist diklofenaki ravi, peab arst teie ravi läbi vaatama, et otsustada, kas see on teie jaoks õige. Arutage seda oma arstiga järgmisel korralisel visiidil.
- Ärge lõpetage diklofenaki võtmist ilma arstiga nõu pidamata.
- Küsimuste korral pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Teave tervishoiutöötajatele

- Kliiniliste uuringute andmed ja epidemioloogilised andmed tõendavad järjepidevalt, et arteriaalse trombemboolia juhtude (näiteks müokardiinfarkt või ajuinsult) risk on seotud diklofenaki kasutamisega, eelkõige kui ravimit võetakse suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikka aega.
- Diklofenaki kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel on väljakujunenud kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA klass II–IV), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus või ajuveresoonehaigus.
- Oluliste kardiovaskulaarsete riskiteguritega (näiteks hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet ja suitsetamine) patsiente võib diklofenakiga ravida üksnes pärast põhjalikku kaalumist.
- Et diklofenaki kardiovaskulaarne risk võib suureneda koos annuse ja ekspositsiooniaja kestuse pikenemisega, tuleb ravimit kasutada lühima võimaliku aja vältel ja vähimas efektiivses ööpäevases annuses. Patsiendi sümptomaatilise leevenduse vajadust ja reageerimist ravile tuleb regulaarselt taashinnata.

- Ülaltoodut arvesse võttes tuleb kõigi diklofenakki saavate patsientide ravi järgmisel korralisel visiidil üle vaadata.

Lisateave üleeuroopalise ohutuse hindamise kohta

- Diklofenaki efektiivsus on hästituntud. Samas näitavad varasemad aastatel 2005, 2006 ja 2012 tehtud läbivaatused, et arteriaalse trombemboolia juhtude suhteline risk on suurenenud, olles vahel isegi suurem kui teistel sagedamini kasutatavatel NSAID-ravimitel ning mõnel juhul sama suur või suurem, kui on täheldatud teatud COX-2 inhibiitorite kasutamisel. Andmete vähesuse tõttu oli riski suuruse määratlemine alguses keeruline, aga 2012. aasta läbivaatuse ajaks oli saadud riskist üsna selgepiiriline ettekujutus. Riskihindamiskomitee viimane läbivaatus algatati seetõttu erieesmärgiga hinnata süsteemselt manustatud diklofenaki kasulikkuse ja riski suhet.
- Riskihindamiskomitee vaatas uuesti läbi olemasolevad andmed, sealhulgas mitmed uued juhtkontrolluuringud ja kohortuuringud, programmi¹ MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) andmete *post hoc*-analüüsi ning koksiiibide ja traditsiooniliste NSAID-ravimite uuringute koostöörühma metaanalüüsi², mis hõlmas enam kui 600 kliinilist uuringut. Nimetatud metaanalüüsis leiti, et platseeboga võrreldes oli oluliste vaskulaarsete juhtude risk COX-2 inhibiitoritel (esinemuse suhe (RR) 1,37, 95%-line usaldusvahemik (CI) 1,14–1,66; $p = 0,0009$) või diklofenakil (1,41, 1,12–1,78; $p = 0,0036$) ligikaudu kolmandiku võrra suurem, sest suurenes oluliste koronaarsete juhtude risk (koksiiibid: 1,76, 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; $p = 0,0032$). Üldkokkuvõttes oli diklofenaki või koksiiibi ravi platseeboga võrreldes seotud ligikaudu kolme täiendava olulise vaskulaarse juhuga 1000 patsiendi kohta aastas, kusjuures üks lõppes surmaga. Suure riskiga isikutel tekib sama aja vältel umbes seitse või kaheksa täiendavat olulist vaskulaarset juhtu, millest kaks lõpevad surmaga. Kuigi kõnealune risk sõltub tõenäoliselt annusest, otsustas riskihindamiskomitee, et kardiovaskulaarse tromboosi riski ei saa välistada ka teiste diklofenaki annuste korral, eelkõige kaasnevate kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel.

Diklofenak on tõhus põletiku- ja valuvastane ravim. Kuid arvestades asjaolu, et kardiovaskulaarne risk on diklofenaki süsteemsel kasutamisel sarnane selektiivsete COX-2 inhibiitorite vastava riskiga, otsustati, et diklofenakile tuleb kohaldada samu kardiovaskulaarse riski vähendamise ettevaatusabinõusid, mis on juba kasutusel selektiivsete COX-2 inhibiitorite korral. Ravimiteavet muudetakse ja arstid, kes määravad või kasutavad süsteemset diklofenakki, saavad kõigis riikides täiendava asjakohase teavituskirja.

Kirjandusviited:

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.](#)

Teave ravimi kohta

Diklofenak on näidustatud valu ja põletiku leevendamiseks eri haigusseisundite, sealhulgas liigesehaiguste ja ägedate lihaskontraktsioonide haiguste korral. Diklofenak on Euroopa Liidus müügil erinevate ravimvormidena. Enamik ravimvormidest on ette nähtud süsteemseks kasutamiseks (ehk kogu organismi raviks, näiteks suukaudsed või süstitavad ravimid), mis olid ka selle hindamise

objektiks. Diklofenakki sisaldavad ravimid on Euroopa Liidu liikmesriikides saanud müügiloa riiklike menetluste kaudu ja need on olnud erinevate kaubanduslike nimetuste all kasutusel juba palju aastaid.

Diklofenak on mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID). Traditsioonilised NSAID-ravimid blokeerivad kahe tsüklooksügenaasi ensüümi, COX-1 ja COX-2 toime, mistõttu väheneb prostaglandiinide tekkimine organismis. Et mõned prostaglandiinid osalevad valu ja põletiku tekkes organismi vigastuse või kahjustuse kohas, siis alandab prostaglandiinide tekkimise vähenemine ka valu ja põletikku. Peale diklofenaki on laialdaselt kasutatavad NSAID-ravimid ka ibuprofeen ja naprokseen. Selektiivsed COX-2 inhibiitorid (NSAID-ravimite alamrühm, teise nimetusega koksiibid) blokeerivad eelkõige ensüümi COX-2, mitte niivõrd mõlemaid eelnimetatud ensüüme.

Menetluse lisateave

Süsteemse diklofenaki hindamine vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 algatati 31. oktoobril 2012 Ühendkuningriigi raviameti nõudel.

Eelkirjeldatud andmed vaatas kõigepealt läbi ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee. Et kõik diklofenakki sisaldavad ravimid on saanud müügiloa riiklike menetluste kaudu, saadeti riskihindamiskomitee soovitus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu lõplikku seisukoha. Kõiki Euroopa Liidu liikmesriike esindav koordineerimisrühm vastutab ühtlustatud ohutusstandardite järgimise eest kõigi ravimite korral, mis on Euroopa Liidus saanud müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Et koordineerimisrühma arvamus võeti vastu häälteenamusega, saadeti see Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

EMA pressiesindajad

Monika Benstetter või Martin Harvey

Telefon +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu