



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25. syyskuuta 2013  
EMA/592685/2013

## Uudet diklofenaakin turvallisuutta koskevat ohjeet

### Uudet kardiovaskulaarisia riskejä vähentävät toimenpiteet

Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) hyväksyi enemmistöpäätöksellä 28. kesäkuuta 2013 uudet turvallisuusohjeet, jotka koskevat kapseleina, tabletteina, peräpuikkoina tai injektioina otettavia koko elimistöön vaikuttavia (systeemisiä) diklofenaakkia sisältäviä lääkevalmisteita. Uusien ohjeiden tarkoituksena on ehkäistä näiden lääkevalmisteiden aiheuttamia sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvia riskejä.

Euroopan lääkeviraston lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) oli aiemmin tehnyt arvioinnin, jossa kävi ilmi, että systeemisen diklofenaakin vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon vastaavat selektiivisten COX 2:n estäjien (toinen kipulääkeryhmä) vaikutuksia. Tämä pätee varsinkin silloin, kun suuria annoksia diklofenaakkia käytetään pitkäaikaisessa hoidossa. Siksi PRAC suositteli, että selektiivisiä COX 2:n estäjiä koskevia toimenpiteitä, joilla pyritään minimoimaan verihyytymiä valtimoissa, sovellettaisiin myös diklofenaakkiin.

CMDh puolsi PRAC:n päätelmää siitä, että systeemisen diklofenaakin hyödyt ovat edelleen sen riskejä suuremmat mutta että sen riskit vastaavat COX 2:n estäjien aiheuttamia riskejä, ja puolsi suositusta vastaavien varotoimien soveltamisesta.

CMDh:n lausunto toimitettiin Euroopan komissioon, joka vahvisti sen ja antoi 25. syyskuuta 2013 lopullisen, laillisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

Diklofenaakkia käytetään yleisesti lievittämään kipua ja tulehdusta etenkin kivuliaissa sairauksissa, kuten niveltulehduksessa. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet. EU:n valvontaviranomaiset ovat seuranneet tiiviisti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden turvallisuutta. Näitä lääkkeitä on arvioitu vuosina 2005, 2006 ja 2012, ja arvioinneissa vahvistui, että steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden luokkaan liittyy hieman kohonnut valtimotukosten (valtimoissa olevien verihyytymien) riski etenkin, jos potilaalla on sydämen tai verenkierron sairaus tai tiettyjä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Tämä on jossain tapauksissa johtanut sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen varsinkin, jos lääkettä käytettiin suurina annoksina ja pitkäaikaisesti.

Koko luokkaa koskee varoitus tästä riskistä, ja kaikkien steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tuotetiedoissa suositellaan käyttämään mahdollisimman lyhyen aikaa pienintä vaikuttavaa annosta, jolla oireet saadaan hallintaan. Koska riskin tiedetään olevan jonkin verran



suurempi steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden alaryhmässä nimeltä selektiiviset COX 2:n estäjät, kyseisten lääkkeiden tuotetiedoissa suositellaan tiukempia riskinminimointitoimia.

PRAC aloitti diklofenaakin arvioinnin Yhdistyneen kuningaskunnan lääkeviraston (MHRA) pyynnöstä lokakuussa 2012. Perusteena olivat steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden vuonna 2012 toteutetun arvioinnin tulokset. Diklofenaakin kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskin havaittiin olevan hieman suurempi kuin muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja vastaavan COX 2:n estäjien aiheuttamaa riskiä. Kaikkien steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kardiovaskulaariseen riskiin vaikuttavat sellaiset riskitekijät kuin korkea verenpaine ja kolesterolitaso sekä mahdolliset sydämen ja verenkierron sairaudet. Tuhannesta ihmisestä, joilla on kohtalainen sydänsairauden riski, noin kahdeksan saa todennäköisesti sydäninfarktin yhden vuoden aikana. Tässä kohtalaisen riskin ryhmässä diklofenaakin käytön oletetaan lisäävän sydäninfarkttien määrää noin kolmella tapauksella vuodessa (eli riski kasvaa 11 ihmiseen tuhannesta vuoden aikana).

### Tietoa potilaille

- Tämän lääkkeen hyöty on yleisesti ottaen suurempi kuin sen riskit, mutta systeemisen diklofenaakin säännöllinen käyttö aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen pienen riskin varsinkin, jos käytetään suuria annoksia (150 mg päivässä) pitkäaikaisesti. Jos tuhat potilasta, joilla on kohtalainen riski, käyttää diklofenaakkia vuoden, sydäninfarktin saa noin kolme potilasta enemmän verrattuna potilaisiin, jotka eivät käytä diklofenaakkia.
- Diklofenaakin aiheuttama riski kasvaa, jos riski on jo ennestään suurentunut. Niinpä sen käyttö ei ole suositeltavaa, jos olet saanut aiemmin sydäninfarktin tai aivohalvauksen, jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai tukoksia sydämeen tai aivoihin johtavissa verisuonissa tai jos tällaisia tukoksia on poistettu tai ohitettu leikkauksessa, tai jos sinulla on verenkiertohäiriöitä, jotka rajoittavat veren virtausta raajoihin.
- Jos sinulla on muita riskitekijöitä, kuten korkea verenpaine, korkea kolesteroli tai diabetes taikka tupakoit, lääkärin on arvioitava, voitko käyttää diklofenaakkia ja mikä on paras tapa käyttää sitä.
- Jos saat pitkäaikaista diklofenaakkihoitoa, hoidon soveltuvuus on arvioitava ajoittain. Keskustele lääkkeen määrääjän kanssa seuraavan sovitun käynnin yhteydessä.
- Älä lopeta hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Kliininen tutkimus ja epidemiologiset tiedot viittaavat johdonmukaisesti siihen, että diklofenaakin käyttöön liittyy suurentunut tromboottisten valtimotapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski varsinkin, jos annos on suuri (150 mg päivässä) ja hoito pitkäaikaista.
- Diklofenaakin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on todettu sydämen kongestiivinen vajaatoiminta (NYHA II–IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus tai aivoverisuonisairaus.
- Potilaat, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (esim. korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus ja tupakointi), saavat käyttää diklofenaakkia vain tarkkaan harkituissa tapauksissa.

- Koska annoksen suuruus ja altistuksen kesto voivat lisätä diklofenaakin kardiovaskulaarista riskiä, on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja vaste hoitoon on arvioitava ajoittain.
- Tästä syystä kaikkien säännöllistä diklofenaakkihoitoa saavien potilaiden hoito on arvioitava seuraavalla sovitulla käynnillä.

Lisätietoa EU:n laajuisesta turvallisuusarvioinnista:

- Diklofenaakin teho on osoitettu. Vuosina 2005, 2006 ja 2012 tehtyjen aiempien arvioiden tiedot viittaavat kuitenkin kohonneeseen tromboembolisten valtimotapahtumien suhteelliseen riskiin, joka oli joissakin tapauksissa suurempi kuin muiden yleisesti määrättyjen steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja joissakin tapauksissa yhtä suuri tai suurempi kuin tiettyjen COX 2:n estäjien. Tietopuutteiden vuoksi riskiä oli vaikea kvantifioida aluksi, mutta vuoden 2012 arvioinnissa alkoi muodostua johdonmukainen kokonaiskuva. Siksi PRAC aloitti uusimman arvioinnin, jonka tarkoituksena oli arvioida erityisesti systeemisen diklofenaakin hyöty-riskisuhdetta.
- PRAC on arvioinut käytettävissä olevia tietoja, kuten useita uusia tapaus-verrokkitutkimuksia ja kohorttitutkimuksia, MEDAL-ohjelman (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) post-hoc-analyysin tietoja<sup>1</sup> ja CNT:n (Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration) meta-analyysiä<sup>2</sup>, johon sisältyi yli 600 kliinistä tutkimusta. Viimeksi mainittu osoitti, että vakavien verisuonitapahtumien riski kasvoi lumelääkkeeseen verrattuna noin kolmanneksella, kun käytössä oli COX 2:n estäjä (esiintyvyyssuhde [RR] 1,37, 95 prosentin luottamusväli [CI] 1,14–1,66; p = 0,0009) tai diklofenaakki (1,41, 1,12–1,78; p = 0,0036), mikä johtui lähinnä vakavien sepelvaltimotapahtumien lisääntymisestä (koksibit: 1,76, 1,31–2,37; p = 0,0001; diklofenaakki: 1,70, 1,19–2,41; p = 0,0032). Diklofenaakki tai koksibi aiheuttivat vuodessa noin kolme vakavaa verisuonitapahtumaa tuhatta osallistujaa kohden enemmän kuin lumelääke, ja yksi näistä tapahtumista johti kuolemaan. Henkilöistä, joilla olisi suuri riski, noin seitsemän tai kahdeksan enemmän saisi vakavan verisuonitapahtuman, joista kaksi johtaisi kuolemaan. Vaikka riski on todennäköisesti annossidonnainen, PRAC katsoi, että kardiovaskulaarista tromboottista riskiä ei voida sulkea pois kaikissa diklofenaakin annoksissa etenkin potilailla, joilla on samanaikaisesti muita aiemmin todettuja sairauksia.

Diklofenaakki lievittää tulehdusta ja kipua tehokkaasti. Koska systeemisen diklofenaakin kardiovaskulaarinen riski vaikuttaa kuitenkin olevan samankaltainen kuin COX 2:n estäjien aiheuttama riski, katsottiin, että diklofenaakkiin on sovellettava samoja kardiovaskulaarisen riskin minimointitoimenpiteitä, joita noudatetaan COX 2:n estäjien osalta. Tuotetietoja muutetaan ja systeemistä diklofenaakkiä määrääville ja jakeleville terveydenhuollon ammattilaisille toimitetaan tiedotekirje kansallisella tasolla.

Viitteet

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.](#)

---

### Lisätietoa lääkkeestä

Diklofenaakki on hyväksytty kivun ja tulehduksen lievittämiseen useissa sairauksissa, esimerkiksi niveltulehduksissa ja akuuteissa tuki- ja liikuntaelimistön sairauksissa. Sitä on tällä hetkellä saatavana Euroopan unionissa (EU) useina eri lääkemuotoina. Useimmat näistä lääkemuodoista ovat systemaattisia (eli vaikuttavat koko elimistöön, kuten suun kautta annettavat ja injektoidavat lääkkeet), ja tämä arviointi koski niitä. Diklofenaakkia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty EU:n jäsenvaltioissa kansallisten menettelyjen kautta, ja niitä on ollut saatavana useita vuosia useilla eri kauppanimillä.

Diklofenaakki on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke. Perinteiset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet vaikuttavat estämällä kahden syklo-oksigenaasin (COX) eli COX 1:n ja COX 2:n toimintaa. Tämä vähentää prostaglandiinien tuotantoa. Koska prostaglandiinit osallistuvat kivun ja tulehduksen syntyyn vamma- tai vauriokohdassa, prostaglandiinien tuotannon väheneminen lievittää kipua ja tulehdusta. Muita yleisesti käytössä olevia steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä ovat ibuprofeeni ja naprokseeni. Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden alaryhmä, selektiiviset COX-2:n estäjät eli koksibit, estävät ainoastaan COX-2-entsyymin toimintaa.

### Lisätietoa menettelystä

Systeemisen diklofenaakin arviointi aloitettiin 31. lokakuuta 2012 Yhdistyneen kuningaskunnan lääkeviraston pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.

Asiaan liittyvät tiedot arvioi ensin lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC). Koska diklofenaakkia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty kansallisesti, PRAC:n suositukset toimitettiin keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh), joka antoi lopullisen lausunnon. CMDh on EU:n jäsenvaltioita edustava elin, joka vastaa EU:ssa kansallisten menettelyn kautta hyväksytyjen lääkevalmisteiden turvallisuusstandardien yhtenäisyyden varmistamisesta.

Koska enemmistö puolsi CMDh:n lausuntoa, lausunto toimitettiin Euroopan komissioon, joka vahvisti sen ja antoi lopullisen, laillisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

---

### Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puh. +44 (0)20 7418 8427

Sähköposti: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)