



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 september 2013
EMA/592685/2013

Nieuw veiligheidsadvies voor diclofenac

Nieuwe maatregelen om cardiovasculaire risico's tot een minimum te beperken

Op 28 juni 2013 heeft de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) met meerderheid van stemmen ingestemd met een nieuw veiligheidsadvies voor diclofenac-bevattende geneesmiddelen die in de vorm van capsules, tabletten, zetpillen of injecties worden toegediend en bedoeld zijn om effect te hebben op het gehele lichaam (een zogenaamd systemisch effect). Het nieuwe advies heeft ten doel de risico's van effecten van deze geneesmiddelen op het hart en de circulatie tot een minimum te beperken.

Dit advies volgde op een beoordeling door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau waaruit bleek dat de effecten van systemische diclofenac op het hart en de circulatie vergelijkbaar zijn met die van selectieve COX-2-remmers, een andere groep pijnstillers. Dit geldt in het bijzonder wanneer diclofenac bij een hoge dosis en voor langdurige behandeling wordt gebruikt. Het PRAC deed daarom de aanbeveling om dezelfde voorzorgsmaatregelen die al voor selectieve COX-2-remmers zijn ingevoerd om de risico's van bloedstolsels in de slagaderen tot een minimum te beperken, ook te laten gelden voor diclofenac.

De CMD(h) was het eens met de conclusie van het PRAC dat de voordelen van systemische diclofenac weliswaar nog steeds groter zijn dan de risico's, maar dat deze risico's vergelijkbaar zijn met de risico's van COX-2-remmers. De CMD(h) bevestigde daarom de aanbeveling dat soortgelijke voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Het standpunt van de CMD(h) werd toegezonden aan de Europese Commissie, die het op 25 september 2013 bekrachtigde en een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Diclofenac is een geneesmiddel dat algemeen wordt gebruikt voor het verminderen van pijn en ontsteking, in het bijzonder bij pijnlijke aandoeningen zoals artritis. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'niet-steroïde ontstekingsremmers' (NSAID's) worden genoemd. De veiligheid van NSAID's wordt nauwlettend gecontroleerd door regelgevende instanties in de EU. Beoordelingen van deze geneesmiddelen die in 2005, 2006 en 2012 werden uitgevoerd, hebben bevestigd dat NSAID's een klasse geneesmiddelen zijn die in verband wordt gebracht met een licht verhoogd risico op arteriële trombo-embolische voorvallen (bloedstolsels in de slagaderen), in het bijzonder bij patiënten met onderliggende hart- of circulatieaandoeningen of met bepaalde cardiovasculaire risicofactoren, die in sommige gevallen hebben geleid tot een hartaanval of beroerte, vooral als de middelen bij een hoge dosis en langdurig werden gebruikt.



Er is een klasse-waarschuwing voor dit risico ingevoerd en in de productinformatie van alle NSAID's wordt aangeraden deze geneesmiddelen te gebruiken bij de laagste werkzame dosis en voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te beheersen. Omdat bekend is dat het risico iets hoger is bij de subgroep van NSAID's die selectieve COX-2-remmers worden genoemd, worden in de productinformatie van deze geneesmiddelen strengere maatregelen aanbevolen om het risico tot een minimum te beperken.

De beoordeling van diclofenac door het PRAC werd op verzoek van de Britse regelgevende instantie inzake geneesmiddelen (MHRA) in oktober 2012 in gang gezet als reactie op bevindingen van de beoordeling van NSAID's in 2012. Laatstgenoemde beoordeling stelde een licht verhoogd risico van diclofenac op deze cardiovasculaire bijwerkingen vast ten opzichte van andere NSAID's – een verhoging vergelijkbaar met de waargenomen verhoging voor de COX-2-remmers. Het cardiovasculaire risico van een NSAID hangt af van de onderliggende risicofactoren van een persoon, zoals hoge bloeddruk en hoge cholesterolgehalten, en ook van een onderliggende hart- of circulatieaandoening. Ongeveer 8 op de 1 000 personen met een matig risico op hartaandoeningen lopen het risico dat zij binnen één jaar een hartaanval krijgen. Het totale aantal hartaanvallen bij personen met een matig risico zou naar verwachting toenemen met ongeveer 3 gevallen per jaar per 1 000 met diclofenac behandelde personen (naar 11 per 1 000 personen per jaar).

Informatie voor patiënten

- In het algemeen zijn de voordelen van dit geneesmiddel groter dan de risico's, maar er is een klein risico op een hartaanval of beroerte bij patiënten die regelmatig systemische diclofenac gebruiken, vooral bij een hoge dosis (150 mg daags) en bij langdurige behandeling. Als 1 000 patiënten met een matig risico gedurende een jaar diclofenac zouden gebruiken, zouden er bij hen ongeveer drie gevallen van een hartaanval meer zijn dan bij een even grote groep patiënten die geen diclofenac gebruikt.
- Het risico verbonden aan diclofenac wordt nog groter als u al een verhoogd risico hebt. Het gebruik van diclofenac wordt daarom afgeraden als u al een hartaanval of beroerte hebt gehad, als u lijdt aan hartfalen, als u verstoppingen van bloedvaten naar het hart of de hersenen hebt, als u een operatie hebt gehad om dergelijke verstoppingen op te heffen of met een bypass te overbruggen, of als u circulatieproblemen hebt die de bloedstroom naar uw ledematen beperken.
- Als u andere risicofactoren hebt, zoals een hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte van het bloed of diabetes, of als u rookt, moet uw arts beoordelen of u diclofenac mag gebruiken en op welke wijze u het middel het beste kunt gebruiken.
- Als u een langdurige behandeling met diclofenac ondergaat, moet u uw behandeling laten evalueren om te waarborgen dat deze nog steeds passend is voor u. Raadpleeg uw voorschrijvende arts bij uw volgende afspraak.
- Stop niet met de behandeling zonder met uw arts te overleggen.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Gegevens van klinische proeven en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) die in verband worden gebracht met het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg daags) en bij langdurige behandeling.

- Het gebruik van diclofenac is gecontra-indiceerd voor patiënten met vastgesteld congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus of roken) mogen alleen met diclofenac worden behandeld na zorgvuldige overweging.
- Omdat de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen bij hogere doses en langere blootstelling, moet het middel zo kort mogelijk en bij de laagste werkzame dagelijkse dosis worden gebruikt. De behoefte van de patiënt aan verlichting van de symptomen en zijn of haar respons op de behandeling moeten regelmatig worden geëvalueerd.
- Gezien het bovenstaande moeten alle patiënten die een regelmatige behandeling met diclofenac krijgen, bij de eerstvolgende afspraak worden beoordeeld.

Nadere informatie over de EU-brede veiligheidsbeoordeling:

- De werkzaamheid van diclofenac is bewezen. Gegevens uit eerdere beoordelingen die in 2005, 2006 en 2012 werden uitgevoerd, wezen echter op een verhoogd relatief risico op arteriële trombo-embolische voorvallen dat soms groter was dan voor andere veel voorgeschreven NSAID's en dat in sommige gevallen even groot of groter was dan werd waargenomen voor bepaalde COX-2-remmers. Beperkingen in de gegevens hadden het in eerste instantie moeilijk gemaakt om het risico te kwantificeren, maar tegen de tijd van de beoordeling van 2012 kwam een consistent beeld naar voren. De laatste beoordeling door het PRAC werd daarom speciaal in gang gezet om de baten-risicoverhouding van systemische diclofenac te beoordelen.
- Het PRAC heeft voorts de beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder de gegevens van meerdere nieuwe 'case-control'-onderzoeken en cohortstudies, een post-hocanalyse van gegevens uit het MEDAL- (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) programma¹ en een meta-analyse² door de Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration, waarbij meer dan 600 klinische proeven werden bekeken. Uit laatstgenoemde analyse bleek dat, vergeleken met placebo, het risico op grote vasculaire incidenten met ongeveer een derde werd verhoogd door een COX-2-remmer ('rate ratio' [RR] 1,37, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,14-1,66; p=0,0009) of diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), voornamelijk door een toename in grote coronaire voorvallen (COX-2-remmers: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). In het algemeen leidde toewijzing aan diclofenac of een COX-2-remmer, vergeleken met placebo, tot ongeveer drie grote vasculaire voorvallen per 1 000 deelnemers per jaar meer, waarvan er één tot de dood leidde; bij personen met een verhoogd risico zouden ongeveer zeven of acht personen meer een groot vasculair voorval hebben, waarvan er twee fataal zouden zijn. Hoewel het risico waarschijnlijk dosisafhankelijk is, concludeerde het PRAC dat het cardiovasculaire trombotische risico niet kan worden uitgesloten voor welke dosis diclofenac ook, vooral bij patiënten met reeds bestaande comorbiditeiten.

Diclofenac is effectief bij het verminderen van pijn en ontsteking. Omdat het cardiovasculaire risico met systemische diclofenac echter vergelijkbaar lijkt te zijn met dat van selectieve COX-2-remmers, werd geoordeeld dat de risicobeperking met betrekking tot cardiovasculaire risico's die wordt toegepast voor COX-2-remmers, ook zou moeten gelden voor diclofenac. De productinformatie zal worden gewijzigd en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die systemische diclofenac voorschrijven of toedienen, zullen gepaste nadere mededelingen op nationaal niveau ontvangen.

Literatuur

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.](#)

Meer over het geneesmiddel

Diclofenac is goedgekeurd voor het verlichten van pijn en ontsteking bij een breed scala aan aandoeningen, waaronder artritische aandoeningen en acute musculoskeletale aandoeningen. Het is momenteel in de Europese Unie (EU) verkrijgbaar in een aantal verschillende formuleringen. De meeste formuleringen zijn bedoeld voor systemisch gebruik (gegeven als een behandeling voor het gehele lichaam, zoals orale en injecteerbare geneesmiddelen); deze beoordeling heeft betrekking op deze formuleringen. Diclofenac-bevattende geneesmiddelen zijn goedgekeurd via nationale procedures in de lidstaten van de EU en zijn al vele jaren verkrijgbaar onder een breed scala van handelsnamen.

Diclofenac is een NSAID. Van oudsher werken NSAID's door de effecten van de twee cyclo-oxygenase- (COX-) enzymen, COX-1 en COX-2 genoemd, te blokkeren, waardoor minder zogenoemde prostaglandinen worden geproduceerd. Omdat sommige prostaglandinen betrokken zijn bij het veroorzaken van pijn en ontsteking op plaatsen van letsel of schade in het lichaam, leidt een verminderde productie van prostaglandinen tot een vermindering van pijn en ontstekingen. Behalve diclofenac zijn ook ibuprofen en naproxen algemeen gebruikte NSAID's. Een subgroep van de NSAID's, zogenoemde 'selectieve COX-2-remmers' (ook bekendstaand als 'coxibs'), blokkeert alleen het enzym COX-2, in plaats van beide COX-enzymen.

Meer over de procedure

De beoordeling van systemische diclofenac werd op 31 oktober 2012 op verzoek van het Britse geneesmiddelenbureau in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Een eerste beoordeling van deze gegevens werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). Omdat diclofenac-bevattende geneesmiddelen allemaal op nationaal niveau zijn toegelaten, werden de aanbevelingen van het PRAC toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een definitief standpunt bepaalde. De CMD(h), een orgaan dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt, is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten via nationale procedures.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen werd bepaald, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Contactgegevens van onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu