



25 september 2013
EMA/592685/2013

Nya säkerhetsråd för diklofenak

Nya åtgärder i syfte att minimera kardiovaskulära risker

Den 28 juni 2013 godkände samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) med majoritet nya säkerhetsråd för diklofenakinnehållande läkemedel som ges i form av kapslar, tabletter, suppositorier eller injektioner, vars verkan ska utövas i hela kroppen (en så kallad systemisk effekt). Syftet med de nya råden är att minimera riskerna för att dessa läkemedel påverkar hjärtat och blodcirkulationen.

Detta föregicks av en granskning av PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), som är Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, som fann att effekterna av systemiskt diklofenak på hjärta och blodcirkulation är jämförbara med effekterna av selektiva COX-2-hämmare, en annan grupp av smärtstillande medel. Detta gäller särskilt när diklofenak används vid höga doser och i långvarig behandling. PRAC rekommenderade därför att samma försiktighetsåtgärder som redan används för minimering av riskerna för blodproppar i artärerna vid selektiva COX-2-hämmare ska tillämpas för diklofenak.

CMD(h) instämde i PRAC:s slutsats att även om nyttan med systemiskt diklofenak fortsätter att vara större än riskerna, så var dessa risker jämförbara med riskerna vid COX-2-hämmare och godkände rekommendationen att likartade säkerhetsåtgärder ska tillämpas.

CMD(h):s ståndpunkt skickades till Europeiska kommissionen, som bekräftade den och fattade ett slutligt rättsligt bindande beslut den 25 september 2013 som gäller i hela EU.

Diklofenak är ett allmänt använt läkemedel för lindring av smärta och inflammation, särskilt vid smärtsamma tillstånd som artrit. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas "icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel" (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID). Säkerheten för NSAID har noga övervakats av läkemedelsmyndigheterna i EU. Granskningar av dessa läkemedel under 2005, 2006 och 2012 har bekräftat att NSAID som klass är förenad med en liten ökad risk för arteriella tromboemboliska händelser (blodproppar i artärerna), särskilt hos patienter med underliggande hjärt- eller cirkulationsbesvär eller som har vissa kardiovaskulära riskfaktorer, som i vissa fall har lett till hjärtattack eller stroke, särskilt vid höga doser och användning under lång tid.

Det finns en klassvarning på plats för denna risk och i produktinformationen till alla NSAID-läkemedel rekommenderas att läkemedlen bör användas vid lägsta effektiva dos under så kort tid som möjligt för att kontrollera symtomen. Eftersom man vet att risken är något högre vid NSAID-undergruppen som



kallas selektiva COX-2-hämmare finns rekommendationer i deras produktinformation om ökade åtgärder för att minimera risken.

PRAC:s granskning av diklofenak inleddes på begäran av Storbritanniens läkemedelsmyndighet, MHRA, i oktober 2012 till följd av fynd från 2012 års granskning av NSAID-läkemedel. Den senare identifierade en liten ökad risk för dessa kardiovaskulära biverkningar med diklofenak jämfört med andra NSAID-läkemedel – en ökning som liknade den som ses med COX-2-hämmare. Den kardiovaskulära risken med alla NSAID-läkemedel är beroende av en persons underliggande riskfaktorer, som högt blodtryck och kolesterolnivå liksom eventuella underliggande hjärt- eller cirkulationsbesvär. Omkring 8 personer av 1 000 med måttlig risk för hjärtsjukdom riskerar att få en hjärtattack under ett år. Det totala antalet hjärtattacker hos personer med måttlig risk skulle förväntas öka med omkring tre fall per år för var 1 000:e person som behandlas med diklofenak (till 11 per 1 000 personer per år).

Information till patienter

- Totalt sett är nyttan med detta läkemedel större än riskerna, men det finns en liten risk för hjärtattack eller stroke hos patienter som regelbundet tar systemiskt diklofenak, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och under lång tid. Om 1 000 patienter med måttlig risk tog diklofenak under ett år, skulle omkring tre ytterligare fall av hjärtattack inträffa bland dessa, jämfört med patienter som inte tog diklofenak.
- Risken med diklofenak ökar mer för dem som redan löper ökad risk, varför användning inte längre rekommenderas om du redan har haft en hjärtattack eller stroke, eller har hjärtsvikt, blockering av blodkärlen till hjärtat eller hjärnan eller genomgår en operation för att rensa eller lägga bypass runt dessa blockeringar, eller har cirkulationsbesvär som begränsar blodflödet till armar och ben.
- Vid andra riskfaktorer såsom högt blodtryck, högt blodkolesterol, diabetes eller rökning, kommer läkaren att bedöma om du bör använda diklofenak och det bästa sättet att ta det.
- Om du står på långtidsbehandling med diklofenak kommer behandlingen att behöva granskas för att säkerställa att den är den rätta för dig. Tala med läkaren som skriver ut recepten vid nästa inplanerade besök.
- Du ska inte sluta ta din behandling utan att först ha talat med läkaren.
- Om du har några frågor, tala med läkare eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

- Uppgifter från kliniska prövningar och epidemiologiska data pekar konsekvent mot en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (exempelvis hjärtinfarkt eller stroke) förenad med användning av diklofenak, särskilt vid hög dos (150 mg dagligen) och långvarig behandling.
- Användning av diklofenak är kontraindicerad hos patienter med bekräftad kronisk hjärtsvikt (NYHA klass II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska bara behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande.
- Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med dosen och exponeringslängden ska kortast möjliga tid och den lägsta effektiva dosen användas. Patientens behov av symtomlindring och svar på behandling bör omvärderas regelbundet.

- Mot bakgrund av detta bör alla patienter som regelbundet behandlas med diklofenak granskas vid nästa inplanerade besök.

Mer information om EU:s säkerhetsgranskning:

- Effekten av diklofenak är väl fastställd. Data från tidigare granskningar under 2005, 2006 och 2012 tyder dock på en ökad relativ risk för arteriella tromboemboliska händelser, som ibland var större än för andra allmänt förskrivna NSAID-läkemedel och i vissa fall lika stor eller större än vad som ses med vissa COX-2-hämmare. Begränsningar i uppgifterna gjorde risken först svårbestämbar, men en enhetlig bild framträdde vid tiden för 2012 års granskning. Den senaste granskningen av PRAC påbörjades därför specifikt för att bedöma nytta-riskförhållandet för systemiskt diklofenak.
- PRAC har närmare granskat de tillgängliga uppgifterna, däribland flera nya fall-kontroll- och kohortstudier, en efterhandsanalys av data från MEDAL-programmet (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term),¹ samt en metaanalys² av CNT (Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration) i vilken ingick över 600 kliniska prövningar. I den senare befanns risken för betydande vaskulära händelser, jämfört med placebo, öka med ungefär en tredjedel med en COX-2-hämmare (rate ratio [RR] 1,37, 95 procent konfidensintervall [KI] 1,14–1,66; p=0,0009) eller diklofenak (1,41, 1,12–1,78; p=0,0036), främst beroende på en ökning av betydande koronara händelser (koxiber: 1,76, 1,31–2,37; p=0,0001; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; p=0,0032). Totalt sett, jämfört med placebo, orsakade tilldelning till diklofenak eller en koxib omkring tre ytterligare betydande vaskulära händelser per 1 000 deltagare per år, där en händelse hade dödlig utgång; hos hög-riskindivider skulle omkring sju eller åtta fler få en betydande vaskulär händelse, av vilka två skulle vara fatala. Även om risken troligen är dosberoende fann PRAC att den kardiovaskulära trombosrisken inte kan uteslutas för alla doser av diklofenak, särskilt för patienter med befintliga sjukdomar.

Diklofenak är effektivt när det gäller att minska inflammation och smärta. Men med tanke på att den kardiovaskulära risken med diklofenak verkar likartad med selektiva COX-2-hämmare, ansågs det att all riskminimering som har satts in för COX-2-hämmare när det gäller den kardiovaskulära risken även bör gälla för diklofenak. Produktinformationen kommer att ändras och sjukvårdspersonal som förskriver eller lämnar ut systemiskt diklofenak kommer att få kompletterande lämplig information på nationell nivå.

Referensdokument

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.](#)

Mer om läkemedlet

Diklofenak är godkänt för att lindra alla smärta och inflammation vid många olika tillstånd, inklusive ledinflammationer och akuta muskuloskeletala sjukdomar. I Europeiska unionen (EU) finns för närvarande ett antal olika beredningar tillgängliga. De flesta av beredningarna är avsedda att användas systemiskt (ges som behandling i hela kroppen, såsom orala och injicerbara läkemedel) och ingår i den aktuella granskningen. Diklofenak-innehållande läkemedel har godkänts genom nationella förfaranden för godkännande i EU:s medlemsstater och har funnits tillgängliga i många år under många olika produktnamn.

Diklofenak är ett NSAID-läkemedel. Traditionella NSAID-läkemedel verkar genom att blockera effekterna av två cyklooxygenasenzym (COX), som kallas COX-1 och COX-2, vilket leder till minskad produktion av substanser som kallas prostaglandiner. Eftersom vissa prostaglandiner bidrar till uppkomsten av smärta och inflammation vid ställen för sår eller skador i kroppen, kommer en minskad produktion av prostaglandiner att leda till mindre smärta och inflammation. Allmänt använda NSAID-läkemedel utöver diklofenak är ibuprofen och naproxen. En undergrupp av NSAID-läkemedel som kallas selektiva COX-2-hämmare (eller "koxiber") verkar genom att bara blockera COX-2et istället för båda.

Mer om förfarandet

Granskningen av systemiskt diklofenak inleddes den 31 oktober 2012 på begäran av Storbritanniens läkemedelsmyndighet, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Först granskades dessa data av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). Eftersom alla diklofenakinnehållande läkemedel har godkänts nationellt lämnades PRAC:s rekommendationer in till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), som antog en slutlig ståndpunkt. CMD(h), ett organ som företräder EU:s medlemsstater, ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs med majoritet lämnades den till Europeiska kommissionen, som bekräftade den och fattade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tfn. +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu