



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 septembre 2013
EMA/592685/2013

Nouveaux conseils pour la sécurité du diclofénac

De nouvelles mesures visent à minimiser les risques cardiovasculaires

Le 28 juin 2013, le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], a approuvé à la majorité les nouveaux conseils pour la sécurité des médicaments contenant du diclofénac, administrés sous différentes formes telles que gélules, comprimés, suppositoires ou solutions injectables, destinés à produire un effet dans tout le corps (appelé effet systémique). Les nouveaux conseils visent à minimiser les risques des effets de ces médicaments sur le cœur et la circulation.

Ces conseils faisaient suite à un examen par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments, qui a estimé que les effets du diclofénac systémique sur le cœur et la circulation sont similaires à ceux des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, un autre groupe de médicaments antidouleur. Cela s'applique en particulier lorsque le diclofénac est utilisé à haute dose et pour un traitement de longue durée. Le PRAC a par conséquent recommandé que des précautions identiques à celles déjà mises en place pour minimiser les risques de formation de caillots sanguins dans les artères avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 soient appliquées également au diclofénac.

Le CMD(h) était d'accord avec la conclusion du PRAC selon laquelle, bien que les bénéfices du diclofénac systémique restent supérieurs à ses risques, ces derniers étaient similaires à ceux que présentent les inhibiteurs de la COX-2, et il a approuvé la recommandation d'appliquer les mêmes précautions.

La position du CMD(h) a été transmise à la Commission européenne, qui l'a confirmée et a adopté une décision finale légalement contraignante dans toute l'UE, le 25 septembre 2013.

Le diclofénac est un médicament largement utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation, en particulier dans les maladies douloureuses telles que l'arthrite. Il appartient à un groupe de médicaments appelés «médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens («AINS»)». La sécurité des AINS est étroitement surveillée par les autorités de réglementation dans l'UE. Des examens de ces médicaments, réalisés en 2005, 2006 et 2012, ont confirmé que les AINS en tant que classe sont associés à un risque légèrement accru d'événements thromboemboliques (formation de caillots sanguins dans les artères), en particulier chez les patients présentant des maladies sous-jacentes du cœur et de la circulation ou certains facteurs de risques cardiovasculaires, qui ont entraîné une crise cardiaque ou une attaque cérébrale dans quelques cas, en particulier lorsqu'ils étaient utilisés à haute dose et pendant de longues périodes.



Une mise en garde de classe pour ce risque est en place et les informations sur le produit pour tous les AINS recommandent que ces médicaments soient utilisés à la dose efficace minimale et pendant la durée la plus courte possible nécessaire pour le contrôle des symptômes. Le risque étant connu pour être légèrement plus élevé dans le sous-groupe des AINS appelés inhibiteurs sélectifs de la COX-2, des mesures renforcées pour minimiser le risque sont recommandées dans leurs informations sur le produit.

L'examen du diclofénac par le PRAC a été entrepris à la demande de l'agence de réglementation des médicaments du Royaume-Uni, la MHRA, en octobre 2012, en réponse à des observations formulées lors de l'examen des AINS de 2012, dont il est ressorti une légère augmentation du risque de ces effets indésirables cardiovasculaires avec le diclofénac, par comparaison avec celui d'autres AINS, augmentation similaire à celle observée avec les inhibiteurs de la COX-2. Le risque cardiovasculaire avec les AINS dépend des facteurs de risque sous-jacents d'une personne, tels qu'une pression artérielle et des taux de cholestérol élevés, ainsi que de la présence de toute maladie cardiaque et circulatoire sous-jacente. Environ 8 personnes sur 1 000 présentant un risque modéré de maladie cardiaque sont susceptibles d'avoir une crise cardiaque sur une année. Le nombre global de crises cardiaques chez les personnes présentant un risque modéré serait susceptible d'augmenter de 3 cas par an environ pour 1 000 personnes traitées par le diclofénac (et atteindrait 11 cas pour 1 000 personnes par an).

Informations destinées aux patients

- Globalement, les bénéfices de ce médicament sont supérieurs à ses risques, mais il existe un faible risque de crise cardiaque ou d'attaque cérébrale chez les patients prenant régulièrement du diclofénac systémique, en particulier à hautes doses (150 mg par jour) et pendant de longues périodes. Si 1 000 patients présentant un risque modéré prenaient du diclofénac pendant un an, il y aurait environ 3 cas supplémentaires de crise cardiaque parmi eux, par comparaison avec des patients ne prenant pas de diclofénac.
- Le risque avec le diclofénac est augmenté davantage si vous présentez déjà un risque plus élevé; son utilisation n'est donc plus recommandée si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou une attaque cérébrale, si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'obstruction de vaisseaux sanguins alimentant le cœur ou le cerveau ou si vous avez subi une opération visant à supprimer ou contourner de telles obstructions, ou encore si vous avez des problèmes de circulation qui limitent le flux de sang vers vos membres.
- Si vous présentez d'autres facteurs de risque, tels qu'une pression artérielle élevée, des taux de cholestérol sanguin élevés, un diabète, ou si vous fumez, votre médecin devra évaluer si vous devez utiliser le diclofénac et quelle est la meilleure façon de le prendre.
- Si vous êtes sous traitement de longue durée par le diclofénac, votre traitement devra être revu pour s'assurer qu'il est toujours adapté à votre état. Parlez-en à votre médecin prescripteur lors de votre prochain rendez-vous.
- Vous ne devez pas arrêter de prendre votre traitement sans en parler à votre médecin.
- Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Informations destinées aux professionnels de la santé

- Des données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent invariablement un risque accru d'événements thrombotiques artériels (tels qu'un infarctus du myocarde ou une attaque

cérébrale), associé à l'utilisation du diclofénac, en particulier à haute dose (150 mg par jour) et dans le traitement de longue durée.

- L'utilisation du diclofénac est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive établie (classe II à IV de la NYHA), de maladie cardiaque ischémique, de maladie cardiaque, de maladie artérielle périphérique ou de maladie cérébrovasculaire.
- Les patients présentant des facteurs de risque important d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une évaluation minutieuse.
- Les risques cardiovasculaires du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée de l'exposition, la durée la plus courte possible et la dose efficace minimale par jour doivent être utilisées. Le besoin du patient de soulager les symptômes et sa réponse au traitement doivent être réévalués périodiquement.
- Au vu des éléments ci-dessus, les cas de tous les patients traités régulièrement par le diclofénac doivent être réexaminés lors de leur prochain rendez-vous avec le médecin.

Autres informations relatives à l'examen de la sécurité dans l'ensemble de l'UE

- L'efficacité du diclofénac est bien établie. Cependant, des données de précédents examens, effectués en 2005, 2006 et 2012, suggèrent un risque relatif accru d'événements thromboemboliques artériels, qui était parfois plus élevé que celui d'autres AINS couramment prescrits et, dans certains cas, équivalent ou supérieur à celui observé avec certains inhibiteurs de la COX-2. Les limitations des données ont rendu difficile la quantification initiale du risque, mais l'examen de 2012 a fait ressortir un tableau constant. Le dernier examen du PRAC a par conséquent été entrepris spécialement pour évaluer le rapport bénéfice/risque du diclofénac systémique.
- Le PRAC a par ailleurs passé en revue des données disponibles incluant plusieurs nouvelles études de cas-témoins et de cohortes, une analyse *post-hoc* des données du programme MEDAL (*Multinational Etoricoxib et Diclofénac Arthritis Long-term*)¹ et une méta-analyse² de la *Coxib et traditional NSAID Trialists Collaboration*, qui concernait plus de 600 essais cliniques. Cette dernière analyse a mis en évidence que, par comparaison avec un placebo, le risque d'événements vasculaires majeurs était augmenté d'environ un tiers pour un inhibiteur de la COX-2 (rapport de risque [RR] 1,37, intervalle de confiance à 95 % [IC] de 1,14 - 1,66; p = 0,0009) ou le diclofénac (1,41, 1,12 - 1,78; p = 0,0036), principalement en raison d'une augmentation des événements coronariens majeurs (coxibs: 1,76, 1,31 - 2,37; p = 0,0001; diclofénac: 1,70, 1,19 - 2,41; p = 0,0032). Globalement, par comparaison avec le placebo, l'inclusion dans le groupe diclofénac ou le groupe ayant reçu un autre coxib a conduit à environ trois événements vasculaires majeurs supplémentaires pour 1 000 participants par an, l'un de ces événements ayant été fatal; chez les personnes à haut risque, près de sept ou huit d'entre elles présenteraient un événement vasculaire majeur, dont deux seraient fatals. Bien que le risque soit probablement dose-dépendant, le PRAC a estimé que le risque cardiovasculaire thrombotique ne peut être exclu pour toutes les doses de diclofénac, en particulier chez les patients présentant des comorbidités pré-existantes.

Le diclofénac est efficace pour réduire l'inflammation et la douleur. Cependant, étant donné que le risque cardiovasculaire du diclofénac systémique semble similaire à celui des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, il a été considéré que toute mesure de minimisation des risques en place pour les inhibiteurs de la COX-2 en ce qui concerne le risque cardiovasculaire doit être appliquée également au diclofénac. Les informations sur le produit seront modifiées et les professionnels de la santé prescrivant ou dispensant du diclofénac systémique recevront une nouvelle communication appropriée diffusée au niveau national.

Références bibliographiques

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure et cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cardiovasc Ther. 2012; 30\(6\):342-50.](#)
2. [Coxib et traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular et 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.](#)

Plus d'informations relatives au médicament

Le diclofénac est autorisé pour soulager la douleur et l'inflammation dans une grande variété de maladies, notamment des maladies arthritiques et des affections musculo-squelettiques aiguës. Il est actuellement disponible dans l'Union européenne (UE) dans plusieurs formulations différentes. La plupart des formulations sont destinées à un usage systémique (pour un traitement pour l'ensemble du corps, comme les médicaments oraux et injectables); elles sont couvertes par le présent examen. Les médicaments contenant du diclofénac ont été autorisés à travers des procédures d'approbation nationales dans les États membres de l'UE et sont disponibles depuis de nombreuses années sous une grande variété de noms de spécialités.

Le diclofénac est un AINS. Les AINS traditionnels agissent en bloquant les effets des deux enzymes cyclo-oxygénase (COX), nommées COX-1 et COX-2, d'où une réduction de la production de substances appelées prostaglandines. Ces dernières intervenant dans l'induction de la douleur et de l'inflammation au niveau des sites de blessures ou de lésions dans le corps, une diminution de la production de prostaglandines réduit la douleur et l'inflammation. Outre le diclofénac, les AINS largement utilisés comprennent également l'ibuprofène et le naproxène. Un sous-groupe d'AINS, appelés «inhibiteurs sélectifs de la COX-2» (ou également «coxibs»), agissent en bloquant l'enzyme COX-2 plutôt que les deux enzymes.

Plus d'informations relatives à la procédure

L'examen du diclofénac systémique a débuté le 31 octobre 2012, à la demande de l'agence des médicaments du Royaume-Uni, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Un examen de ces données a d'abord été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Les médicaments contenant du diclofénac ayant tous été autorisés à travers des procédures nationales, les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], qui a adopté une position finale. Le [CMD(h)], un organisme représentant les États membres de l'UE, est chargé d'assurer l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés à travers des procédures nationales dans l'ensemble de l'UE.

La position du CMD(h) ayant été adoptée à la majorité, elle a été transmise à la Commission européenne, qui l'a confirmée et qui a adopté une décision finale juridiquement contraignante valide dans toute l'UE.

Pour contacter nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

e-mail: press@ema.europa.eu
