



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. maj 2015
EMA/325007/2015

Ajournførte retningslinjer for brug af ibuprofen i høje doser

En gennemgang fastslår, at daglige doser på 2 400 mg og derover er forbundet med en lille hjerte-karrisiko

CMDh¹ har enstemmigt vedtaget opdaterede retningslinjer for anvendelse af høje doser ibuprofen. Dette følger efter en gennemgang foretaget af EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som fastslog en let forhøjet risiko for hjerte-karproblemer såsom hjerteanfald og slagtilfælde ved brug af ibuprofen i høje doser (2 400 mg dagligt eller derover). Gennemgangen viser, at høje doser ibuprofen giver samme risiko som visse andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder COX-2 hæmmere og diclofenac.

Der er ikke øget hjerte-kar-risiko med ibuprofen i doser op til 1 200 mg dagligt, som er den højeste normale dosis for håndkøbspræparater i EU til indtagelse gennem munden.

For at minimere den kardiovaskulære risiko bør ibuprofen i høj dosering (2 400 mg dagligt eller derover) undgås ved alvorlige underliggende hjerte eller kredsløbsproblemer såsom hjertesvigt, hjertesygdom og kredsløbsproblemer og hos patienter med tidligere hjerteanfald eller slagtilfælde.

Desuden bør lægen nøje vurdere risikofaktorer for hjerte-karsygdomme hos patienter, der sættes i langtidsbehandling med ibuprofen, navnlig når der behøves høje doser. Til risikofaktorerne hører rygning, højt blodtryk, sukkersyge og højt kolesteroltal.

Gennemgangen omfattede også vekselvirkningen mellem ibuprofen og lavdosis-acetylsalicylsyre, når dette tages for at nedsætte risikoen for hjerteanfald og slagtilfælde. Laboratorieundersøgelser har vist, at ibuprofen nedsætter den blodfortyndende virkning af acetylsalicylsyre. Det er dog fortsat usikkert, om langvarig brug af ibuprofen i klinisk praksis nedsætter fordelene ved lavdosis-acetylsalicylsyre til forebyggelse af hjerteanfald og slagtilfælde. Lejlighedsvis brug af ibuprofen skulle ikke have betydning for fordelene ved lavdosis-acetylsalicylsyre.

De ajournførte retningslinjer vedrørende hjerte-karrisiko med ibuprofen i høj dosis skal indgå i produktinformationen for ibuprofen-lægemidler, ligeledes oplysninger om vekselvirkningen mellem ibuprofen og acetylsalicylsyre.

Anbefalingerne for ibuprofen gælder også for dexibuprofen, et lægemiddel, der svarer til ibuprofen. Med høje doser dexibuprofen menes doser på 1 200 mg dagligt eller derover.

¹ CMDh er en lægemiddelmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge.



Da CMDh nu har vedtaget PRAC's retningslinjer enstemmigt, skal ændringerne af produktinformationen for lægemidler indeholdende ibuprofen og dexibuprofen i henhold til en vedtagen tidsplan gennemføres direkte af de medlemsstater, hvor lægemidlerne er godkendt.

Information til patienter

- En gennemgang af ibuprofen i EU har bekræftet, at der er en lille risiko for hjerteanfald og slagtilfælde hos patienter, der får høje doser af lægemidlet (2 400 mg dagligt eller derover). Der er ikke konstateret risiko med ibuprofen i doser op til 1 200 mg dagligt, som er den sædvanlige højeste dosis for størstedelen af patienterne.
- Risikoen ved høje doser ibuprofen svarer til den, der ses med visse andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder COX-2 hæmmere og diclofenac. For diclofenac blev risikoen vurderet til at svare til 3 ekstra hjerteanfald for hver 1 000 patienter, der får diclofenac i et år.
- Det frarådes nu at bruge høje doser ibuprofen, hvis man har hjerte- eller kredsløbssygdomme såsom hjertesvigt, hjertesygdom og kredsløbsproblemer, eller tidligere har haft et hjerteanfald eller slagtilfælde.
- Før du bliver sat i behandling med ibuprofen i høj dosis, vil lægen nøje vurdere, om du har risikofaktorer såsom højt blodtryk, højt kolesterolindhold i blodet eller rygning.
- Langvarig brug af ibuprofen kan nedsætte virkningen af lavdosis-acetylsalicylsyre, som tages for at nedsætte risikoen for hjerteanfald og slagtilfælde. Før du bruger ibuprofen sammen med acetylsalicylsyre, skal du derfor altid spørge lægen eller apotekspersonalet til råds.
- Anbefalingerne for ibuprofen gælder også for dexibuprofen, et lægemiddel, der svarer til ibuprofen. Med høje doser dexibuprofen menes doser på 1 200 mg dagligt eller derover.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Information til sundhedspersoner

- Data fra metaanalyser og epidemiologiske undersøgelser viser øget risiko for kardiovaskulære hændelser (såsom myokardieinfarkt og apopleksi) ved brug af ibuprofen i høje doser (2 400 mg dagligt eller derover).¹⁻⁴
- Risikoen ved høje doser ibuprofen svarer til den, der ses med visse andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder COX-2 hæmmere og diclofenac. For diclofenac blev risikoen vurderet til at svare til omkring tre ekstra tilfælde af større vaskulære hændelser pr. 1 000 deltagere pr. år.
- Høje doser ibuprofen bør undgås hos patienter med kardiovaskulær sygdom (f.eks. ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA klasse II-III), manifest iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og cerebrovaskulær sygdom).
- Ved risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) bør høje doser ibuprofen kun anvendes efter nøje vurdering.
- Effekten af ibuprofenbehandlingens varighed på den kardiovaskulære risiko er usikker.
- For dexibuprofen foreligger der ikke specifikke data om den kardiovaskulære risiko, men dexibuprofen i ækvivalente doser (1 200 mg dagligt eller derover) må forventes at medføre samme kardiovaskulære risiko som højdosis ibuprofen.

- Eksperimentelle data tyder på, at langvarig brug af ibuprofen/dexibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af lavdosis-acetylsalicylsyre (typisk 75 mg dagligt). Dette skyldes, at ibuprofen kompetitivt kan hæmme virkningen af lavdosis-acetylsalicylsyre på trombocyttaggregationen, når de anvendes samtidigt. Der forventes ingen klinisk relevant effekt ved lejlighedsvis brug af ibuprofen.

Referencer

Gennemgangen omfattede data fra flere forskellige undersøgelser, herunder:

1. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
2. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011; 89: 855-66.
3. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1955-63.
4. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PloS one* 2013; 8: e54309.

Mere om lægemidlet

Ibuprofen er et smertestillende og antiinflammatorisk lægemiddel, der tilhører lægemiddelklassen NSAID (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler). Det virker ved at blokere enzymet cyclooxygenase, der anvendes ved produktion af prostaglandiner, som er medvirkende ved inflammation og smerter.

Den sædvanlige dosis til voksne og børn over 12 år er 200-400 mg 3-4 gange dagligt efter behov.

Ibuprofen findes i lægemidlerne som en blanding af to molekyler, der er spejlbilleder af hinanden (enantiomerer). Dexibuprofen, den aktive enantiomer, fås undertiden særskilt og er derfor omfattet af denne gennemgang. En dosis på 2 400 mg ibuprofen dagligt svarer til 1 200 mg dexibuprofen dagligt.

Ibuprofen og dexibuprofen markedsføres i EU i en række forskellige formuleringer. Gennemgangen omfattede formuleringer til hele kroppen, dvs. til indtagelse gennem munden eller ved injektion (systemiske formuleringer); den omfattede ikke formuleringer såsom geler eller sprayer, der påføres på huden i det berørte område. Lægemidler med ibuprofen og dexibuprofen har været godkendt ved nationale procedurer i EU og har været på markedet i mange år under mange forskellige handelsnavne. De fås på recept og i håndkøb.

Mere om sikkerheden af NSAID

Sikkerheden af NSAID, herunder ibuprofen, er jævnlige blevet gennemgået af myndighederne i EU i løbet af de senere år. Gennemgange foretaget i [2005](#), [2006](#) og [2012](#) bekræftede, at NSAID som klasse er forbundet med risiko for blodpropper i arterierne (tromboemboliske arterielle hændelser), navnlig hos patienter med underliggende hjerte- eller kredsløbssygdom eller visse hjerte-karrierefaktorer, og navnlig i høje doser.

Der er i forvejen indført en klasseadvarsel, og produktinformationen for alle NSAID anbefaler, at de anvendes i den laveste effektive dosis og i den kortest mulige tid, der er nødvendig til kontrol af symptomerne.

Denne seneste gennemgang omfattede de akkumulerede erfaringer vedrørende hjerte-kar-risikoen med ibuprofen i høje doser og vekselvirkning mellem ibuprofen i alle doser og acetylsalicylsyre.

Mere om proceduren

Gennemgangen af ibuprofen blev indledt den 9. juni 2014 på anmodning af Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse (MHRA) i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Den var foranlediget af betænkeligheder ved, at høje doser ibuprofen kan tænkes at have samme kardiovaskulære risiko som COX-2 hæmmere og diclofenac.

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget For Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte et sæt anbefalinger. Lægemidler indeholdende ibuprofen er alle godkendt nationalt. Derfor blev anbefalingerne fra PRAC forelagt koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – lægemidler til mennesker (CMDh), som vedtog et endeligt standpunkt. CMDh er en lægemiddelmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge. Den har ansvar for harmonisering af sikkerhedsnormerne i EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

Den 20. maj 2015 vedtog CMDh sin udtalelse enstemmigt. De foranstaltninger, der anbefales af PRAC, skal derfor nu gennemføres direkte af de medlemsstater, hvor lægemidlerne er godkendt. Dette sker i henhold til en vedtagen tidsplan.

[Kontakt vores pressemedarbejder](#)

Monika Benstetter

Tlf. +44 0 20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu