



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. května 2015
EMA/325007/2015

Aktualizované doporučení ohledně vysokých dávek ibuprofenu

Přezkoumání potvrzuje malé kardiovaskulární riziko u denních dávek od 2 400 mg

Skupina CMDh¹ na základě konsenzu schválila aktualizované doporučení ohledně vysokých dávek ibuprofenu. Toto doporučení následuje pro přezkoumání provedeném Farmakovigilančním výborem pro hodnocení rizik léčiv (PRAC) agentury EMA, které potvrdilo mírně zvýšené riziko kardiovaskulárních problémů, např. srdečního infarktu a cévní mozkové příhody, u pacientů užívajících vysoké dávky ibuprofenu (od 2 400 mg denně). Přezkoumání objasňuje, že riziko u vysokých dávek ibuprofenu je podobné jako riziko pozorované u některých jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), včetně inhibitorů COX-2 a diklofenaku.

U ibuprofenu v dávkách až do 1 200 mg denně, což je nejvyšší dávka obecně používaná u volně prodejných přípravků užívaných perorálně v Evropské unii (EU), nebylo zvýšení kardiovaskulárního rizika pozorováno.

Aby se kardiovaskulární riziko minimalizovalo, je nutné se vyvarovat vysokých dávek ibuprofenu (2 400 mg denně a více) u pacientů s existujícím závažným onemocněním srdce či oběhové soustavy, např. srdečním selháním, onemocněním srdce a oběhovými problémy, či u pacientů, kteří dříve prodělali srdeční infarkt či cévní mozkovou příhodu.

Lékaři navíc musejí u pacienta před zahájením dlouhodobé léčby ibuprofenem pečlivě zhodnotit rizikové faktory pro onemocnění srdce a oběhové soustavy, zejména pokud jsou nutné vysoké dávky. Mezi rizikové faktory patří kouření, vysoký krevní tlak, diabetes a vysoká hladina cholesterolu v krvi.

Přezkoumání se také zaměřovalo na údaje o interakci mezi ibuprofenem a nízkými dávkami aspirinu v situacích, kdy se aspirin užívá ke snížení rizika srdečního infarktu a cévní mozkové příhody. Laboratorní studie prokázaly, že ibuprofen snižuje účinky aspirinu na ředění krve. Není nicméně dosud s jistotou známo, zda dlouhodobé používání ibuprofenu v klinické praxi snižuje přínosy nízkých dávek aspirinu v rámci prevence srdečních příhod a cévních mozkových příhod. Občasné použití ibuprofenu by přínosy nízkých dávek aspirinu nemělo ovlivnit.

¹ Skupina CMDh je regulační orgán pro léčivé přípravky, který zastupuje členské státy Evropské unie. (EU), Island, Lichtenštejnsko a Norsko.



Aktualizované doporučení ohledně kardiovaskulárního rizika u vysokých dávek ibuprofenu bude zařazeno do informací o přípravku pro léčivé přípravky s ibuprofenem spolu s informacemi o interakci mezi ibuprofenem a aspirinem.

Doporučení týkající se ibuprofenu platí také pro dexibuprofen, léčivo podobné ibuprofenu. Za vysokou dávku dexibuprofenu je považována dávka od 1 200 mg denně.

Jelikož skupina CMDh odsouhlasila doporučení výboru PRAC na základě konsenzu, budou změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující ibuprofen a dexibuprofen zavedeny podle dohodnutého harmonogramu přímo členskými státy, v nichž jsou léčivé přípravky registrovány.

Informace pro pacienty

- Přezkoumání ibuprofenu v rámci celé EU potvrdilo, že u pacientů užívajících vysoké dávky tohoto léčiva (od 2 400 mg denně) existuje malé riziko srdečního infarktu a cévní mozkové příhody. Při dávkách do 1 200 mg za den, což je nejvyšší dávka obvykle užívaná většinou pacientů, nebylo riziko pozorováno.
- Riziko u vysokých dávek ibuprofenu je podobné jako riziko pozorované u některých jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), včetně inhibitorů COX-2 a diklofenaku. U diklofenaku je riziko odhadováno na přibližně 3 případy srdečního infarktu navíc na každých 1 000 pacientů užívajících diklofenak po dobu jednoho roku.
- Použití vysokých dávek ibuprofenu se již nedoporučuje, jestliže trpíte onemocněním srdce či oběhové soustavy, např. srdečním selháním, onemocněním srdce a oběhovými problémy, nebo jestliže jste v minulosti prodělal/a srdeční infarkt či cévní mozkovou příhodu.
- Váš lékař vás před zahájením léčby vysokými dávkami ibuprofenu pečlivě vyšetří a zkontroluje, zda u vás neexistují rizikové faktory, např. vysoký krevní tlak, vysoká hladina cholesterolu v krvi, diabetes nebo kouření.
- Dlouhodobé užívání ibuprofenu může snižovat účinek nízkých dávek aspirinu v případě podávání aspirinu pro snížení rizika srdečního infarktu či cévní mozkové příhody. Předtím, než užijete ibuprofen spolu s aspirinem, byste se tudíž vždy měli poradit se svým lékařem či lékárníkem.
- Doporučení týkající se ibuprofenu platí také pro dexibuprofen, léčivo podobné ibuprofenu. Za vysokou dávku dexibuprofenu je považována dávka od 1 200 mg denně.
- Pokud máte jakékoli otázky, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Údaje z metaanalýz a epidemiologických studií naznačují, že s užíváním vysokých dávek ibuprofenu (od 2 400 mg denně) se pojí zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (např. infarktu myokardu či cévní mozkové příhody).¹⁻⁴
- Riziko u vysokých dávek ibuprofenu je podobné jako riziko pozorované u některých jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID), včetně inhibitorů COX-2 a diklofenaku. U diklofenaku je riziko odhadováno na přibližně tři významné cévní události navíc na 1 000 účastníků za rok.
- Vysokých dávek ibuprofenu je nutno se vyvarovat u pacientů s kardiovaskulárními chorobami (např. nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním (NYHA třídy II-III), stanovenou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a cerebrovaskulárním onemocněním).

- Pacienti s významnými rizikovými faktory kardiovaskulárních příhod (např. hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem mellitus a kouřením) by měli být vysokými dávkami ibuprofenu léčeni pouze po pečlivém zvážení.
- Vliv doby trvání léčby ibuprofenem na kardiovaskulární riziko není jasný.
- Ačkoli nejsou k dispozici specifické údaje o kardiovaskulárním riziku dexibuprofenu, při užívání ekvipotentních dávek (tj. od 1 200 mg denně) se očekává podobné kardiovaskulární riziko jako u vysokých dávek ibuprofenu.
- Experimentální údaje naznačují, že dlouhodobé užívání ibuprofenu/dexibuprofenu může snižovat kardioprotektivní účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (v typickém případě 75 mg denně). Je to z toho důvodu, že ibuprofen může při souběžném užívání kompetitivně inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci destiček. Při příležitostném použití ibuprofenu není klinicky významný účinek považován za pravděpodobný.

Odkazy

Přezkoumání se zabývalo údaji z několika studií, včetně:

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.

Více o léčivém přípravku

Ibuprofen je analgetikum a protizánětlivý léčivý přípravek, který náleží do skupiny léčivých přípravků zvaných nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). Působí tak, že blokuje enzym označený jako cyklooxygenáza, který vytváří prostaglandiny, což jsou látky podílející se na zánětu a bolesti.

Obvyklá dávka u dospělých a dětí starších 12 let je 200 až 400 mg 3 až 4krát denně dle potřeby.

Ibuprofen je přítomen v léčivých přípravcích ve formě směsi dvou molekul, které jsou enantiomery (vzájemné zrcadlové obrazy). Dexibuprofen, aktivní enantiomer, je někdy dostupný i samostatně, a proto je do tohoto přezkoumání zařazen. Dávka ibuprofenu 2 400 mg za den je ekvivalentní 1 200 mg za den u dexibuprofenu.

Ibuprofen i dexibuprofen jsou v současnosti dostupné v Evropské unii (EU) v řadě různých lékových forem. Přezkoumání se týkalo lékových forem pro systémové použití (určených k působení na celé tělo, např. k perorálnímu nebo injekčnímu použití); netýkalo se lékových forem, jakými jsou gely nebo spreje aplikované na kůži postižené oblasti. Léčivé přípravky s ibuprofenem a dexibuprofenem jsou

v EU registrovány vnitrostátními schvalovacími postupy a jsou dostupné řadu let pod širokým spektrem obchodních názvů. Jsou dostupné na předpis i jako volně prodejné přípravky.

Více o bezpečnosti NSAID

Bezpečnost NSAID včetně ibuprofenu je orgány v EU v posledních několika letech pravidelně přezkoumávána. Přezkoumání těchto léčivých přípravků provedené v letech [2005](#), [2006](#) a [2012](#) potvrdilo, že NSAID jsou jako třída léčiv spojena s mírně zvýšeným rizikem arteriálních tromboembolických příhod (krevních sraženin v tepnách), zejména u pacientů s existujícím onemocněním srdce či oběhové soustavy nebo s určitými kardiovaskulárními rizikovými faktory, zejména při užívání vysokých dávek.

U této třídy přípravků je již upozornění na toto riziko zavedeno a informace o přípravku u všech NSAID včetně ibuprofenu doporučují, aby tyto léčivé přípravky byly užívány v nejnižší účinné dávce po nejkratší možnou dobu nutnou ke zvládnutí symptomů.

V rámci posledního přezkoumání byly zváženy nahromaděné důkazy, které objasňují kardiovaskulární riziko spojené s ibuprofenem užívaným ve vysokých dávkách i interakce mezi ibuprofenem v jakékoli dávce a aspirinem.

Více o postupu

Přezkoumání ibuprofenu bylo zahájeno dne 9. června 2014 na žádost agentury pro regulaci léčivých přípravků Spojeného království podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Přezkoumání předcházely obavy, že vysoké dávky ibuprofenu mohou představovat podobné kardiovaskulární riziko jako inhibitory COX-2 a diklofenak.

Přezkoumání provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti humánních léčivých přípravků, který vydal soubor doporučení. Jelikož jsou léčivé přípravky obsahující ibuprofen registrovány vnitrostátními postupy, byla doporučení výboru PRAC zaslána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala konečné stanovisko. Skupina CMDh je orgán zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy v celé EU.

Jelikož dne 20. května 2015 přijala skupina CMDh stanovisko na základě konsenzu, budou doporučení výboru PRAC zavedena podle dohodnutého harmonogramu členskými státy, v nichž jsou léčivé přípravky registrovány.

[Kontakt na naši tiskovou mluvčí](#)

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu