



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 Μαΐου 2015  
EMA/325007/2015

## Επικαιροποιημένες συστάσεις σχετικά με τη χρήση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης

Διαδικασία επανεξέτασης επιβεβαιώνει την ύπαρξη μικρού καρδιαγγειακού κινδύνου με ημερήσιες δόσεις 2.400 mg ή υψηλότερες

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh)<sup>1</sup> ενέκρινε με συναίνεση επικαιροποιημένες συστάσεις σχετικά με τη χρήση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης. Των συστάσεων προηγήθηκε επανεξέταση η οποία πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA και επιβεβαίωσε την ύπαρξη μικρού αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών προβλημάτων, όπως η καρδιακή προσβολή και το εγκεφαλικό επεισόδιο, σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2.400 mg την ημέρα ή υψηλότερες). Από την επανεξέταση προέκυψε με σαφήνεια ότι ο κίνδυνος που συνδέεται με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που παρατηρείται με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX-2) και η δικλοφαινάκη.

Κατά τη χορήγηση έως και 1.200 mg ιβουπροφαίνης την ημέρα, η οποία είναι η μέγιστη δόση που χρησιμοποιείται γενικά στην ΕΕ για τα μη συνταγογραφούμενα σκευάσματα τα οποία λαμβάνονται από το στόμα, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης (2.400 mg την ημέρα ή υψηλότερες) σε ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη πάθηση της καρδιάς ή του κυκλοφορικού, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιοπάθεια και διαταραχές του κυκλοφορικού ή σε ασθενείς που έχουν στο παρελθόν υποστεί καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επιπλέον, προτού χορηγήσουν μακροχρόνια θεραπεία με ιβουπροφαίνη, οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν με προσοχή τους παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου ή πάθησης του κυκλοφορικού για τον εκάστοτε ασθενή, ιδίως όταν απαιτούνται υψηλές δόσεις. Παράγοντες κινδύνου είναι, μεταξύ άλλων, το κάπνισμα, η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο διαβήτης και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα.

Στο πλαίσιο της επανεξέτασης αναλύθηκαν και δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ ιβουπροφαίνης και χαμηλών δόσεων ασπιρίνης που λαμβάνονται για τη μείωση του κινδύνου καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου. Από εργαστηριακές μελέτες έχει προκύψει ότι η ιβουπροφαίνη μειώνει την αντιπηκτική επίδραση της ασπιρίνης. Παρόλα αυτά, δεν είναι βέβαιο κατά πόσον η

<sup>1</sup> Η CMDh είναι ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.



μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης στην κλινική πρακτική μειώνει τα προστατευτικά οφέλη των χαμηλών δόσεων ασπιρίνης στην πρόληψη της καρδιακής προσβολής και του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης δεν αναμένεται να επηρεάσει το όφελος των χαμηλών δόσεων ασπιρίνης.

Οι επικαιροποιημένες συστάσεις σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης θα συμπεριληφθούν στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν ιβουπροφαίνη, σε συνδυασμό με πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ ιβουπροφαίνης και ασπιρίνης.

Οι συστάσεις για την ιβουπροφαίνη ισχύουν και για ένα φάρμακο παρόμοιο με την ιβουπροφαίνη, τη δεξιβουπροφαίνη. Υψηλές δόσεις δεξιβουπροφαίνης θεωρούνται οι δόσεις που είναι ίσες με 1.200 mg την ημέρα ή υψηλότερες.

Δεδομένου ότι η CMDh ενέκρινε τις συστάσεις της PRAC με συναίνεση, οι αλλαγές στις πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη θα εφαρμοσθούν από τα κράτη μέλη στα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας τα φάρμακα, βάσει συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

### **Πληροφορίες για τους ασθενείς**

- Διαδικασία επανεξέτασης της ιβουπροφαίνης η οποία πραγματοποιήθηκε σε ολόκληρη την ΕΕ επιβεβαίωσε την ύπαρξη μικρού αυξημένου κινδύνου καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις του φαρμάκου (2.400 mg την ημέρα ή υψηλότερες). Δεν διαπιστώθηκε κίνδυνος κατά τη χορήγηση έως και 1.200 mg την ημέρα, η οποία είναι η υψηλότερη δόση που λαμβάνεται συνήθως από την πλειονότητα των ασθενών.
- Ο κίνδυνος που συνδέεται με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που παρατηρείται με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως οι αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης (COX-2) και η δικλοφαινάκη. Ο κίνδυνος που ενέχει η δικλοφαινάκη εκτιμάται ότι αντιστοιχεί σε περίπου 3 πρόσθετα επεισόδια καρδιακής προσβολής ανά 1.000 ασθενείς κατ' έτος που λαμβάνουν δικλοφαινάκη.
- Η χρήση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης παύει να ενδείκνυται εάν πάσχετε από παθήσεις της καρδιάς ή του κυκλοφορικού, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή νόσο και διαταραχές του κυκλοφορικού, ή εάν έχετε υποστεί στο παρελθόν καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει προσεκτικά προτού σας χορηγήσει υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης για να διαπιστώσει την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή χοληστερόλη αίματος, ο διαβήτης ή το κάπνισμα.
- Η παρατεταμένη χρήση ιβουπροφαίνης ενδέχεται να αναστέλλει τη δράση των χαμηλών δόσεων ασπιρίνης που λαμβάνονται για τη μείωση του κινδύνου καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου. Για τον λόγο αυτό, προτού χρησιμοποιήσετε ιβουπροφαίνη μαζί με ασπιρίνη, πρέπει πάντα να ζητάτε τη γνώμη του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.
- Οι συστάσεις για την ιβουπροφαίνη ισχύουν και για ένα φάρμακο παρόμοιο με την ιβουπροφαίνη, τη δεξιβουπροφαίνη. Υψηλές δόσεις δεξιβουπροφαίνης θεωρούνται οι δόσεις που είναι ίσες με 1.200 mg την ημέρα ή υψηλότερες.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Τα δεδομένα από μετα-αναλύσεις και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) ο οποίος συνδέεται με τη χρήση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης (2.400 mg την ημέρα ή υψηλότερες).<sup>1-4</sup>
- Ο κίνδυνος που συνδέεται με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που παρατηρείται με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (COX-2) και η δικλοφαινάκη. Ο κίνδυνος που ενέχει η δικλοφαινάκη εκτιμάται ότι αντιστοιχεί σε περίπου 3 πρόσθετα σοβαρά αγγειακά επεισόδια ανά 1.000 ασθενείς κατ' έτος.
- Οι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II-III κατά New York Heart Association, διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και αγγειακή εγκεφαλική νόσο).
- Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα) μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με ιβουπροφαίνη μόνο κατόπιν προσεκτικής εξέτασης.
- Η επίδραση της διάρκειας της θεραπείας με ιβουπροφαίνη στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αβέβαιη.
- Μολονότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο της δεξιβουπροφαίνης, οι υψηλές δόσεις δεξιβουπροφαίνης αναμένεται να προκαλούν παρόμοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (1.200 mg την ημέρα ή υψηλότερες).
- Από πειραματικά δεδομένα προκύπτει ότι η μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης/δεξιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική δράση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικικού οξέος (συνήθως 75 mg την ημέρα). Αυτό συμβαίνει επειδή η ιβουπροφαίνη, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικικό οξύ, αναστέλλει ανταγωνιστικά τη επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικικού οξέος στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Η ύπαρξη κλινικά συναφών επιπτώσεων κατόπιν περιστασιακής χρήσης της ιβουπροφαίνης δεν θεωρείται πιθανή.

## Βιβλιογραφικές πηγές

Στο πλαίσιο της επανεξέτασης διερευνήθηκαν δεδομένα από διάφορες μελέτες, μεταξύ των οποίων είναι οι:

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.

---

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η ιβουπροφαίνη είναι παυσίπονο και αντιφλεγμονώδες φάρμακο το οποίο ανήκει στην ομάδα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Αναστέλλει τη δράση του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση που παράγει προσταγλανδίνες, οι οποίες είναι ουσίες που προκαλούν φλεγμονή και πόνο.

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες και τα παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών είναι 200 έως 400 mg, 3 ή 4 φορές την ημέρα, ανάλογα με την περίπτωση.

Η ιβουπροφαίνη περιέχεται στα φάρμακα υπό μορφή μείγματος δύο εναντιομερών μορίων (το ένα αποτελεί κατοπτρικό είδωλο του άλλου). Η δεξιβουπροφαίνη, το δραστικό εναντιομερές, συμπεριλήφθηκε στην εξέταση διότι διατίθεται ενίστε ως μονοθεραπεία. Η δόση των 2.400 mg ιβουπροφαίνης την ημέρα ισοδυναμούν με 1.200 mg δεξιβουπροφαίνης την ημέρα.

Η ιβουπροφαίνη και η δεξιβουπροφαίνη διατίθενται επί του παρόντος στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) με τη μορφή διαφόρων σκευασμάτων. Αντικείμενο της επανεξέτασης ήταν τα σκευάσματα που προορίζονται για συστηματική χρήση (χορηγούνται μέσω του στόματος ή του ορθού και επιδρούν σε ολόκληρο τον οργανισμό) και όχι σκευάσματα όπως γέλες ή αερολύματα τα οποία χρησιμοποιούνται στο δέρμα της προσβεβλημένης περιοχής. Τα φάρμακα που περιέχουν ιβουπροφαίνη και δεξιβουπροφαίνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών έγκρισης και διατίθενται εδώ και αρκετά χρόνια με διάφορες εμπορικές ονομασίες. Διατίθενται με και χωρίς συνταγογράφηση.

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια των ΜΣΑΦ

Η ασφάλεια των ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένης της ιβουπροφαίνης, έχει εξεταστεί πολλάκις από τις αρχές της ΕΕ κατά το πρόσφατα έτη. Οι διαδικασίες επανεξέτασης που διενεργήθηκαν το [2005](#), το [2006](#) και το [2012](#) επιβεβαίωσαν ότι η ομάδα των ΜΣΑΦ σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (δημιουργία θρόμβων αίματος στις αρτηρίες), ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενες καρδιακές νόσους ή παθήσεις του κυκλοφορικού ή με ορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδίως εάν τα φάρμακα χορηγούνται σε υψηλές δόσεις.

Η προειδοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο που ενέχει η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων έχει ήδη διατυπωθεί, ενώ στις πληροφορίες προϊόντος όλων των ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένης της ιβουπροφαίνης, συνιστάται τα εν λόγω φάρμακα να λαμβάνονται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα που κρίνεται απαραίτητο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Στο πλαίσιο της πρόσφατης επανεξέτασης διερευνήθηκε πλήθος στοιχείων τα οποία επισημαίνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που συνδέεται με τις υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης και την αλληλεπίδρασή της, ανεξαρτήτως δόσης, με την ασπιρίνη.

## Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Κατόπιν αιτήματος του Οργανισμού Φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA), στις 9 Ιουνίου 2014 κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης της ιβουπροφαίνης, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK. Η διαδικασία κινήθηκε κατόπιν ανησυχιών σχετικά με το ενδεχόμενο οι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης να προκαλούν κίνδυνο παρόμοιο με αυτόν που προκαλούν οι αναστολείς κυκλο-οξυγενάσης και η δικλοφαινάκη.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Λόγω του ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν

ιβουπροφαίνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία εξέδωσε οριστική γνωμοδότηση. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Στις 20 Μαΐου 2015 η CMDh εξέδωσε γνώμη με συναίνεση και, ως εκ τούτου, οι συστάσεις της PRAC θα εφαρμοσθούν από τα κράτη μέλη στα οποία κυκλοφορούν τα φάρμακα, βάσει του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

#### **Για επικοινωνία με τον εκπρόσωπο Τύπου του Οργανισμού**

---

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)