



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. mai 2015  
EMA/325007/2015

## Ajakohastatud nõuanded suureannuselise ibuprofeeni kasutamise kohta

Läbivaatamisel kinnitati väike kardiovaskulaarne risk 2400 mg või suuremate ööpäevaste annuste manustamisel

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm<sup>1</sup> toetab ühehäälselt ajakohastatud nõuandeid suureannuselise ibuprofeeni kasutamise kohta. See tuleneb EMA ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee teostatud läbivaatamisest, milles kinnitati väike kardiovaskulaarsete probleemide, nagu südameinfarkti ja insuldi suurenenud risk suureannulist ibuprofeeni (2400 mg või rohkem ööpäevas) manustavatel patsientidel. Läbivaatamisega täpsustatakse, et suureannuselise ibuprofeeni kasutamisel on risk sarnane riskiga, mida täheldatakse teatud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-id), sh COX-2 inhibiitorite ja diklofenaki puhul.

Kardiovaskulaarse riski suurenemist ei täheldata ibuprofeeni kasutamisel kuni 1200 mg ööpäevastes annustes, mis on suurim ELis tavaliselt suukaudselt manustatav käsimüügiravimi annus.

Kardiovaskulaarse riski vähendamiseks tuleb vältida ibuprofeeni suurte annuste (2400 mg ööpäevas või rohkem) kasutamist patsientidel, kellel on põhihaigusteks rasked südame- või vereringehaigused, nagu südamepuudulikkus, südamehaigus ja vereringeprobleemid, või neil, kellel on varem olnud südameinfarkt või insult.

Lisaks peab arst enne pikaajalise ibuprofeenravi alustamist hoolikalt hindama patsiendi südame- või vereringehaiguste riskitegureid, eelkõige kui kasutada tuleb suuri annuseid. Riskitegurite hulka kuuluvad suitsetamine, kõrge vererõhk, diabeet ja vere suur kolesteroolisisaldus.

Läbivaatamise käigus vaadati ka andmeid ibuprofeeni ja väikeseannuselise aspiriini koostoime kohta, kui viimast manustatakse südameinfarktide ja insultide riski vähendamiseks. Laboriuuringud on näidanud, et ibuprofeen vähendab aspiriini verd vedeldavat toimet. Jäab aga selgusetuks, kas ibuprofeeni pikaajaline kasutamine kliinilises praktikas vähendab väikeseannuselise aspiriini kasulikkust südameinfarktide ja insultide ennetamisel. Ibuprofeeni kasutamine aeg-ajalt ei tohiks mõjutada väikeseannuselise aspiriini kasulikkust.

Ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabesse lisatakse ajakohastatud nõuanded suureannuselise ibuprofeeni kardiovaskulaarse riski kohta koos teabega ibuprofeeni ja aspiriini koostoime kohta.

<sup>1</sup> Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm on Euroopa Liidu (EL) liikmesriike, Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav ravimite reguleerimise organ.



Ibuprofeeni käsitlevad soovitusel kehtivad ka deksibuprofeeni korral, mis on ibuprofeenile sarnane ravim. Deksibuprofeeni suur annus on 1200 mg või suurem annus ööpäevas.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm on nüüdseks üksmeelselt nõustunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee nõuannetega, rakendavad liikmesriigid, kus ravimid on heaks kiidetud, ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisalduvate ravimite ravimiteabe muudatusi kokkulepitud ajakava järgi.

### **Teave patsientidele**

- ELi hõlmav ibuprofeeni läbivaatamine kinnitab, et selle ravimi suuri annuseid (2400 mg ööpäevas või rohkem) manustavatel patsientidel on väike südameinfarktide ja insultide risk. Riski ei ole täheldatud ibuprofeeni kuni 1200 mg ööpäevase annuse puhul, mis on suurim annus, mida enamik patsiente tavapäraselt manustab.
- Suureannuselise ibuprofeeni kasutamisel on risk sarnane riskiga, mida täheldatakse teatud muude mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-id), sh COX-2 inhibiitorite ja diklofenaki puhul. Diklofenaki puhul hinnati, et risk on olemas ligikaudu 3 täiendaval südameinfarkti juhul iga 1000 diklofenakki manustava patsiendi kohta aastas.
- Suureannulist ibuprofeeni ei soovitata enam kasutada südame- või vereringehaiguste, nagu südamepuudulikkuse, südamehaiguse ja vereringeprobleemide korral või kui teil on varem olnud südameinfarkt või insult.
- Teie arst hindab teie seisundit hoolikalt enne suureannuselise ibuprofeeniga ravi alustamist, et kontrollida, kas teil on riskitegureid, nagu kõrge vererõhk, vere suur kolesteroolisisaldus või diabeet, või kas te suitsetate.
- Ibuprofeeni pikaajalisem kasutamine võib vähendada väikeseannuselise aspiriini toimet, kui viimast manustatakse südameinfarktide ja insultide riski vähendamiseks. Seetõttu peaksite enne ibuprofeeni kasutamist koos aspiriiniga alati küsima nõu oma arstilt või apteekrilt.
- Ibuprofeeni käsitlevad soovitusel kehtivad ka deksibuprofeeni korral, mis on ibuprofeenile sarnane ravim. Deksibuprofeeni suur annus on 1200 mg või suurem annus ööpäevas.
- Küsimuste korral pöörduge oma arsti või apteekri poole.

### **Teave tervishoiutöötajatele**

- Metaanalüüside ja epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et suureannuselise ibuprofeeni (2400 mg või rohkem ööpäevas) kasutamisega on seotud kardiovaskulaarsete sündmuste (nt müokardiinfarkt või insult) esinemise suurem risk.<sup>1-4</sup>
- Suureannuselise ibuprofeeni kasutamisel on risk sarnane riskiga, mida täheldatakse teatud muude mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-raid), sh COX-2 inhibiitorite ja diklofenaki puhul. Diklofenaki puhul hinnati, et risk on ligikaudu kolm olulist vaskulaarset lisajuhtu 1000 osaleja kohta aastas.
- Ibuprofeeni suurte annuste kasutamist tuleb vältida kardiovaskulaarhaigustega patsientidel (nt ravimata hüpertensioon, kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II ja III klass), tõendatud südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja tserebrovaskulaarhaigus).

- Kardiovaskulaarsete juhtude riskiteguritega (näiteks hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet ja suitsetamine) patsiente võib suureannuselise ibuprofeeniga ravida üksnes pärast põhjalikku kaalumist.
- Ibuprofeenravi kestuse mõju kardiovaskulaarsele riskile on ebaselge.
- Kuigi puuduvad konkreetsed andmed deksibuprofeeni kardiovaskulaarse riski kohta, eeldatakse suureannuselise ibuprofeeniga sarnase kardiovaskulaarse riski olemasolu deksibuprofeeni kasutamisel võrdse toimega annuses (1200 mg ööpäevas või rohkem).
- Katseandmed viitavad, et ibuprofeeni/deksibuprofeeni pikaajaline kasutamine võib vähendada väikeseannuselise atsetüülsalitsüülhappe (tavaliselt 75 mg ööpäevas) kardioprotektiivset toimet. See tuleneb sellest, et ibuprofeen võib konkureerivalt inhibeerida väikeseannuselise atsetüülsalitsüülhappe toime trombotsüütide agregatsioonile, kui neid kasutatakse samaaegselt. Ibuprofeeni kasutamine aeg-ajalt ei põhjusta tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet.

## Viited

Läbivaatamise käigus vaadeldi mitmest uuringust pärit andmeid, sh:

1. Bhal 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 A. M., Fosbol E. L., 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 A. M., Fosbol E. L., 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.

---

## Ravimi lisateave

Ibuprofeen on valuvaigisti ja põletikuvastane ravim, mis kuulub mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-id) rühma. See blokeerib prostaglandiine tootva tsüklooksügenaasi ensüümi. Prostaglandiinid on ained, mis osalevad põletiku- ja valuprotsessis.

Täiskasvanute ja üle 12-aastaste laste tavapärane annus on 200–400 mg 3 või 4 korda ööpäevas vastavalt vajadusele.

Ibuprofeen esineb ravimites kahe molekuli ehk enantiomeeri (teineteise peegelpildid) seguna. Aktiivset enantiomeeri deksibuprofeen turustatakse mõnikord eraldi ja seetõttu on läbivaatamisse kaasatud ka see ravim. Ibuprofeeni 2400 mg ööpäevane annus võrdub 1200 mg deksibuprofeeni ööpäevase annusega.

Ibuprofeeni ja deksibuprofeeni turustatakse Euroopa Liidus praegu mitme erineva ravimvormina. Vaadati läbi süsteemseks kasutamiseks mõeldud ravimvorme (mis peaksid toimima tervele organismile näiteks suukaudse manustamise või süsti kaudu); selliseid ravimvorme nagu kahjustatud piirkonna nahale kantavad geelid või pihustid ei käsitletud. Ibuprofeeni ja deksibuprofeeni sisaldavad ravimid on

ELis heaks kiidetud riiklike heakskiitmismenetluste kaudu ja neid on turustatud aastaid paljude eri kaubanduslike nimetuste all. Neid turustatakse retsepti- ja käsimüügiravimina.

### **Lisateave NSAID-ide ohutuse kohta**

ELi asutused on viimaste aastate jooksul regulaarselt läbi vaadanud NSAID-ide, sh ibuprofeeni ohutuse. [2005.](#), [2006.](#) ja [2012.](#) aastal toimunud läbivaatamised kinnitasid, et NSAID-ide rühma seostatakse arteriaalse trombemboolia (verehüübed arterites) juhtude pisut suurenenud riskiga eelkõige patsientidel, kelle põhihaigus on südame- või vereringehaigus või kellel on teatud kardiovaskulaarsed riskitegurid, ning eelkõige juhul, kui kasutatakse suuri annuseid.

Nimetatud riski hoiatus kehtib kõigi selle rühma ravimite kohta ja kõigi NSAID-ide teabes on soovitus kasutada vähimat toimivat annust lühima võimaliku aja jooksul, et sümptomeid reguleerida.

Kõige viimases läbivaatamises kaaluti koondandmeid, millega täpsustatakse suureannuselise ibuprofeeni manustamisega seotud kardiovaskulaarset riski ning mis tahes annuses ibuprofeeni ja aspiriini koostoimet.

### **Menetluse lisateave**

Ibuprofeeni läbivaatamine algas 9. juunil 2014 Ühendkuningriigi ravimiameti (MHRA) taotlusel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31. Selle põhjus oli probleem, et ibuprofeeni suurtel annustel võib olla kardiovaskulaarne risk, mis on sarnane riskiga COX-2 inhibiitorite ja diklofenaki puhul.

Läbivaatamise teostas inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, kes koostas soovitude paketi. Et kõik ibuprofeeni sisaldavad ravimid on saanud müügiloa riiklike menetluste kaudu, saadeti ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale, kes võttis vastu lõpliku seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ. See vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm võttis oma seisukoha konsensuse alusel vastu 20. mail 2015. Seetõttu rakendavad liikmesriigid, kus ravimid on heaks kiidetud, ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee nõuandeid kokkulepitud ajakava kohaselt.

### **EMA pressiesindaja**

---

Monika Benstetter

Tel +44 (0)20 3660 8427

E-post [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)