



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. svibnja 2015.
EMA/325007/2015

Ažurirani savjet o primjeni visoke doze ibuprofena

Pregledom je potvrđen mali kardiovaskularni rizik s dnevnim dozama jačine 2 400 mg ili više

CMDh¹ je konsenzusom potvrdio ažurirani savjet o primjeni visoke doze ibuprofena. Ta je potvrda uslijedila nakon pregleda koji je proveo Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri EMA-i, a kojim je potvrđeno malo povećanje rizika od kardiovaskularnih problema, poput srčanog i moždanog udara, u bolesnika koji uzimaju visoke doze ibuprofena (jačine od 2 400 mg na dan ili više). Pregledom je potvrđeno kako je rizik od visoke doze ibuprofena sličan riziku koji je uočen pri primjeni nekih drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID-ova), uključujući inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2) i diklofenak.

Nije uočeno nikakvo povećanje kardiovaskularnog rizika pri primjeni ibuprofena u dozama do 1 200 mg na dan, što je najveća doza koja se načelno koristi u Europskoj uniji (EU) za pripravke koji se izdaju bez liječničkog recepta (OTC-ove) i uzimaju peroralno.

Kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik, treba izbjegavati visoke doze ibuprofena (2 400 mg na dan ili više) u bolesnika s ozbiljnim srčanim stanjima ili stanjima krvotoka, poput zatajenja srca, srčane bolesti i problema s cirkulacijom ili u osoba koje su prethodno preboljele srčani ili moždani udar.

Nadalje, liječnici trebaju pažljivo ocijeniti faktore rizika bolesnika u vezi sa srčanim stanjima ili stanjima krvotoka prije početka dugoročne terapije ibuprofenom, posebice ako su potrebne visoke doze. Faktori rizika uključuju pušenje, visoki krvni tlak, dijabetes i visoku razinu kolesterola.

Pregledom su također provjereni podaci o interakciji između ibuprofena i niske doze aspirina ako se potonji uzima za smanjenje rizika od srčanih i moždanih udara. Laboratorijska su ispitivanja pokazala da ibuprofen smanjuje djelovanje aspirina kojim se razrjeđuje krv. No, nije sigurno smanjuje li dugoročna primjena ibuprofena u kliničkoj praksi koristi niske doze aspirina u sprječavanju srčanih i moždanih udara. Povremena primjena ibuprofena ne bi trebala utjecati na koristi niske doze aspirina.

Ažurirani savjet o kardiovaskularnom riziku visoke doze ibuprofena bit će uključen u uputu o lijeku za lijekove koji sadrže ibuprofen, zajedno s informacijama o interakciji između ibuprofena i aspirina.

Preporuke za ibuprofen također se primjenjuju na deksibuprofen, lijek sličan ibuprofenu. Visokom dozom deksibuprofena smatra se doza od 1 200 mg na dan ili više.

¹ CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU), Island, Lihtenštajn i Norvešku.



Budući da je CMDh sada konsenzusom odobrio PRAC-ov savjet, izmjene upute o lijeku za lijekove koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen provodit će se u skladu s dogovorenim rasporedom izravno u državama članicama u kojima su lijekovi odobreni.

Informacije za bolesnike

- Pregled ibuprofena proveden diljem EU-a potvrdio je kako je prisutan mali rizik od srčanih i moždanih udara u bolesnika koji uzimaju visoke doze lijeka (jačine 2 400 na dan ili više). Nije uočen nikakav rizik povezan s ibuprofenom u dozama do 1 200 mg na dan, što je ujedno i najveća uobičajena doza koju uzima većina bolesnika.
- Rizik povezan s visokom dozom ibuprofena sličan je riziku uočenom pri primjeni nekih drugih nestereoidnih protuupalnih lijekova (NSAID-ova), uključujući COX-2 inhibitore i diklofenak. U slučaju diklofenaka, rizik je procijenjen na otprilike 3 dodatna slučaja srčanog zastoja na svakih 1 000 bolesnika koji su uzimali diklofenak godinu dana.
- Primjena visoke doze ibuprofena više se ne preporuča ako bolujete od srčanih stanja ili stanja krvotoka, poput zatajenja srca, srčane bolesti i imate problema s cirkulacijom ili ako ste prethodno imali srčani ili moždani udar.
- Liječnik će pažljivo ocijeniti Vaše stanje prije početka terapije visokom dozom ibuprofena kako bi provjerio postoje li kod Vas faktori rizika poput visokog krvnog tlaka, visokog kolesterola u krvi, dijabetesa ili jeste li pušač.
- Produljena uporaba ibuprofena može smanjiti djelovanje niske doze aspirina ako se potonje uzima s ciljem smanjivanja rizika od srčanog i moždanog udara. Stoga trebate uvijek potražiti savjet svog liječnika ili ljekarnika prije nego počnete koristiti ibuprofen s aspirinom.
- Preporuke za ibuprofen također se primjenjuju na deksibuprofen, lijek sličan ibuprofenu. Visokom dozom deksibuprofena smatra se doza od 1 200 mg na dan ili više.
- Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene radnike

- Podaci prikupljeni iz meta analiza i epidemioloških ispitivanja ukazuju da postoji povišen rizik od kardiovaskularnih događaja (poput infarkta miokarda ili moždanog udara) povezan s primjenom visoke doze ibuprofena (od 2 400 mg na dan ili više).¹⁻⁴
- Rizik visoke doze ibuprofena sličan je riziku koji je uočen pri primjeni nekih drugih nestereoidnih protuupalnih lijekova (NSAID-ova), uključujući COX-2 inhibitore i diklofenak. U slučaju diklofenaka, rizik je procijenjen na otprilike tri dodatna velika vaskularna događaja na 1 000 ispitanika godišnje.
- Visoke doze ibuprofena treba izbjegavati u bolesnika s kardiovaskularnim stanjima (primjerice nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klase II-III), utvrđenom ishemijskom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću i cerebrovaskularnom bolešću).
- Bolesnici s faktorima rizika kardiovaskularnih događaja (kao što su, primjerice, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus i pušenje) trebaju se liječiti visokim dozama ibuprofena tek nakon pažljivog razmatranja.
- Djelovanje trajanja terapije ibuprofenom na kardiovaskularni rizik nije izvjesno.

- Iako nema dostupnih podataka o kardiovaskularnom riziku povezanom s deksibuprofenom, kardiovaskularni rizik sličan onom koji je povezan s visokom dozom ibuprofena očekuje se kada se deksibuprofen koristi u ekvipotentnim dozama (od 1 200 mg na dan ili više).
- Eksperimentalni podaci ukazuju na činjenicu da dugoročna primjena ibuprofena/deksibuprofena može smanjiti djelovanje niske doze acetilsalicilne kiseline koje štiti srce (najčešće 75 mg na dan). Razlog tomu je što ibuprofen može u potpunosti inhibirati djelovanje niske doze acetilsalicilne kiseline na nakupljanje tromba ako se koriste istovremeno. Smatra se da nema klinički relevantnog djelovanja u slučaju povremene primjene ibuprofena.

Reference

Pregledom su ocijenjeni podaci nekoliko ispitivanja uključujući:

1. Bhala 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. 9782013382769-79
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. 97820121261955-63
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.

Više o lijeku

Ibuprofen je analgetik i protuupalni lijek koji se ubraja u klasu lijekova naziva nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID). Djeluje inhibirajući enzim naziva ciklooksigenaza, koji proizvodi prostaglandine, tvari uključene u upalu i bol.

Najčešća doza za odrasle osobe i djecu stariju od 12 godina iznosi 200 do 400 mg, 3 do 4 puta na dan prema potrebi.

Ibuprofen je prisutan u lijekovima kao mješavina dviju molekula koje su enantiomeri (zrcalne slike jedna druge). Deksibuprofen, aktivan enantiomer, ponekad je dostupan samostalno i stoga je uključen u ovaj pregled. Doza ibuprofena od 2 400 mg na dan ekvivalentna je dozi deksibuprofena od 1 200 mg na dan.

Ibuprofen i deksibuprofen trenutno su dostupni u Europskoj uniji (EU) u nizu različitih formulacija. Pregled je obuhvatio formulacije za sistemska primjenu (predviđene da djeluju na cijelo tijelo, poput primjene kroz usta ili injekcijom); nije obuhvatio formulacije poput gelova ili sprejeva koji se primjenjuju na koži zahvaćenog područja. Lijekovi koji sadrže ibuprofen i deksibuprofen odobreni su u EU-u nacionalnim postupcima i dostupni su mnogo godina pod različitim trgovačkim nazivima. Izdaju se na liječnički recept i bez liječničkog recepta.

Više informacija o sigurnoj primjeni NSAID-ova

Sigurnu primjenu NSAID-ova, uključujući ibuprofen, redovito pregledavaju tijela unutar EU-a tijekom proteklih nekoliko godina. Pregledi provedeni [2005.](#), [2006.](#) i [2012.](#) potvrdili su da su NSAID-ovi kao klasa povezani s manjim povećanjem rizika arterijskih tromboembolijskih događaja (krvnih ugrušaka u arterijama) posebice u bolesnika sa srčanim stanjima ili stanjima krvotoka ili s određenim faktorima kardiovaskularnog rizika, posebice ako se primjenjuju u visokim dozama.

Upozorenje za klasu o tom riziku već je na snazi, a u uputama o lijeku za sve NSAID-ove, uključujući ibuprofen, preporučuje se primjena tih lijekova u najmanjoj djelotvornoj dozi te tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog kako bi se kontrolirali simptomi.

Najnoviji pregled razmotrio je prikupljene dokaze koji pojašnjavaju kardiovaskularni rizik povezan s ibuprofenom koji se uzima u visokim dozama i interakciju između ibuprofena u bilo kojoj dozi i aspirina.

Više o postupku

Pregled ibuprofena započeo je 9. lipnja 2014. na zahtjev agencije za lijekove (MHRA) Ujedinjene Kraljevine u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ. Postupak je proveden nakon iznošenja zabrinutosti da visoke doze ibuprofena mogu imati učinak na kardiovaskularni rizik sličan onom koji proizvode COX-2 inhibitori i diklofenak.

Pregled je proveo Odbor za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za procjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu primjenu, koji je iznio niz preporuka. Budući da su svi lijekovi koji sadrže ibuprofen odobreni na nacionalnoj razini, preporuka PRAC-a prosljeđena je Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je donijela konačnu odluku. CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU), Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene nacionalnim postupcima diljem EU-a.

Dana 20. svibnja 2015. CMDh konsenzusom je donio svoje stajalište, stoga će se mjere koje je predložio PRAC izravno provoditi u državama članicama u kojima su lijekovi odobreni, u skladu s dogovorenim rasporedom.

[Obratite se našoj službenici za odnose s javnošću](#)

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu