



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. mája 2015
EMA/325007/2015

Aktualizované odporúčanie týkajúce sa používania ibuprofenu vo vysokých dávkach

Preskúmanie potvrdzuje mierne kardiovaskulárne riziko súvisiace s dennými dávkami najmenej 2 400 mg

Koordináčna skupina CMDh¹ schválila na základe zhody aktualizované odporúčanie týkajúce sa používania ibuprofenu vo vysokých dávkach. Toto odporúčanie je založené na preskúmaní, ktoré uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) agentúry EMA, ktorý potvrdil mierne zvýšené riziko kardiovaskulárnych problémov, ako je srdcový infarkt a mŕtvica, u pacientov užívajúcich vysoké dávky ibuprofenu (najmenej 2 400 mg denne). Toto preskúmanie objasňuje, že riziko súvisiace s používaním ibuprofenu vo vysokých dávkach je podobné ako v prípade niektorých iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) vrátane inhibítorov COX-2 a diklofenaku.

Zvýšené kardiovaskulárne riziko sa nepozorovalo pri dávkach ibuprofenu do 1 200 mg denne, čo je najvyššia dávka, ktorá sa zvyčajne používa v prípade perorálne užívaných voľnopredajných prípravkov (OTC), ktoré sú dostupné v Európskej únii (EÚ).

Na minimalizovanie kardiovaskulárneho rizika sa vysoké dávky ibuprofenu (najmenej 2 400 mg denne) nemajú používať u pacientov so závažnými existujúcimi ochoreniami srdca alebo krvného obehu, ako je zlyhávanie srdca, srdcové ochorenie a problémy obehovej sústavy, alebo u pacientov, ktorí mali v minulosti srdcový infarkt alebo mŕtvicu.

Okrem toho, lekári musia pred začatím dlhodobej liečby ibuprofénom u pacienta posúdiť rizikové faktory srdcovo-cievnych ochorení, najmä ak sú potrebné vysoké dávky. K rizikovým faktorom patrí fajčenie, vysoký krvný tlak, cukrovka a vysoká hladina cholesterolu v krvi.

V rámci preskúmania sa skúmali tiež údaje o interakcii medzi ibuprofénom a aspirínom podávaným v nízkych dávkach, keď sa aspirín užíva na zníženie rizika srdcového infarktu a mŕtvice. Laboratórne štúdie preukázali, že ibuprofén znižuje účinok aspirínu na riedenie krvi. Stále však nie je jasné, či dlhodobé používanie ibuprofenu v klinickej praxi znižuje prínosy aspirínu podávaného v nízkych dávkach pri prevencii srdcového infarktu a mŕtvice. Príležitostné používanie ibuprofenu by nemalo ovplyvniť prínosy aspirínu podávaného v nízkych dávkach.

¹ Koordináčna skupina CMDh je regulačný orgán pre lieky zastupujúci členské štáty Európskej únie (EÚ), Island, Lichtenštajnsko a Nórsko.



Aktualizované odporúčanie týkajúce sa kardiovaskulárneho rizika ibuprofenu podávaného vo vysokých dávkach bude uvedené v informáciách o výrobku pre lieky obsahujúce ibuprofén, spolu s informáciou o interakcii medzi ibuprofénom a aspirínom.

Odporúčania pre ibuprofén sa vzťahujú aj na dexibuprofén, podobný liek ako je ibuprofén. Vysoká dávka dexibuprofenu je dávka najmenej 1 200 mg denne.

Kedže koordinácia skupina CMDh v súčasnosti na základe zhody schválila odporúčanie výboru PRAC, členské štáty budú implementovať zmeny v informáciách o výrobku pre lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén v krajinách, v ktorých sú tieto lieky povolené, podľa schváleného časového harmonogramu.

Informácie pre pacientov

- Preskúmanie ibuprofenu v rámci EÚ potvrdilo, že u pacientov užívajúcich vysoké dávky lieku (najmenej 2 400 mg denne) je mierne riziko srdcového infarktu a mŕtvice. Pri použití ibuprofenu v dávkach do 1 200 mg denne, čo je najvyššia dávka, ktorú zvyčajne užíva väčšina pacientov, sa nepozorovalo žiadne riziko.
- Toto riziko súvisiace s používaním ibuprofenu vo vysokých dávkach je podobné ako riziko pozorované v prípade niektorých iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) vrátane inhibítorov COX-2 a diklofenaku. Pokiaľ ide o diklofenak, toto riziko podľa odhadu predstavujú asi 3 prípady srdcového infarktu navyše na 1 000 pacientov užívajúcich diklofenak jeden rok.
- Používanie ibuprofenu vo vysokých dávkach sa už neodporúča, ak máte srdcovo-cievne ochorenia, ako je zlyhávanie srdca, srdcové ochorenie a problémy obehovej sústavy, alebo ak ste mali v minulosti srdcový infarkt alebo mŕtvicu.
- Pred začatím liečby ibuprofénom vo vysokých dávkach vás lekár dôkladne vyšetrí, aby zistil, či máte rizikové faktory, napríklad vysoký krvný tlak, vysokú hladinu cholesterolu v krvi, cukrovku, alebo či fajčíte.
- Dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť účinok aspirínu podávaného v nízkych dávkach, keď sa aspirín užíva na zníženie rizika srdcového infarktu a mŕtvice. Predtým, ako začnete užívať ibuprofén spolu s aspirínom, sa preto musíte poradiť s lekárom alebo lekárnikom.
- Odporúčania pre ibuprofén sa vzťahujú aj na dexibuprofén, podobný liek ako je ibuprofén. Vysoká dávka dexibuprofenu je dávka najmenej 1 200 mg denne.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára alebo lekárnika.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Údaje z meta-analýz a epidemiologických štúdií naznačujú, že s používaním ibuprofenu vo vysokých dávkach (najmenej 2 400 mg denne) súvisí zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (ako je infarkt myokardu alebo mŕtvice).¹⁻⁴
- Toto riziko súvisiace s používaním ibuprofenu vo vysokých dávkach je podobné ako riziko pozorované v prípade niektorých iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) vrátane inhibítorov COX-2 a diklofenaku. Pokiaľ ide o diklofenak, toto riziko podľa odhadu predstavujú asi ďalšie tri závažné vaskulárne udalosti na 1 000 účastníkov ročne.
- Vysoké dávky ibuprofenu sa nemajú používať u pacientov s kardiovaskulárnymi stavmi (ako je napr. nekontrolovaná hypertenzia, kongestívne zlyhávanie srdca (II./III. triedy podľa klasifikácie

NYHA), stanovená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a cerebrovaskulárne ochorenie).

- Pacienti s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych udalostí (napr. s hypertenziou, hyperlipidémiou, ochorením diabetes mellitus a fajčením) môžu byť liečení ibuprofénom vo vysokých dávkach iba po dôkladnom zvážení.
- Vplyv trvania liečby ibuprofénom na kardiovaskulárne riziko nie je jasný.
- Aj keď nie sú k dispozícii žiadne konkrétne údaje o kardiovaskulárnom riziku dexibuprofénu, očakáva sa podobné kardiovaskulárne riziko ako v prípade vysokých dávok ibuprofénu, keď sa dexibuprofén používa v ekvivalentných dávkach (najmenej 1 200 mg denne).
- Z experimentálnych údajov vyplýva, že dlhodobé používanie ibuprofénu/dexibuprofénu môže znížiť kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej podávanej v nízkej dávke (zvyčajne 75 mg denne). Dôvodom je, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok kyseliny acetylsalicylovej, podávanej v nízkej dávke, na zhlukovanie krvných doštičiek, keď sa lieky používajú súbežne. Pri príležitostnom použití ibuprofénu sa pravdepodobne nevyskytne klinicky relevantný účinok.

Odkazy

V rámci tohto preskúmania boli vzaté na vedomie údaje z niekoľkých štúdií vrátane:

1. Bhalu 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.

Ďalšie informácie o lieku

Ibuprofén je liek proti bolesti a zápalu, ktorý patrí do triedy liekov nazývaných nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). Účinkuje tak, že zablokuje enzým nazývaný cyklooxygenáza, ktorý produkuje prostaglandíny, látky, ktoré sa podieľajú na zápale a bolesti.

Zvyčajná dávka pre dospelých a deti staršie ako 12 rokov je 200 až 400 mg, 3 alebo 4-krát denne, podľa potreby.

Ibuprofén je v liekoch prítomný ako zmes dvoch molekúl, ktoré sú enantioméry (vzájomné zrkadlové obrazy). Dexibuprofén, aktívny enantiomér, je niekedy dostupný samotný, a preto bol zahrnutý do tohto preskúmania. Dávka ibuprofénu 2 400 mg denne je ekvivalentná s dávkou dexibuprofénu 1 200 mg denne.

Ibuprofén a dexibuprofén sú v súčasnosti v Európskej únii (EÚ) dostupné v niekoľkých rôznych formách. Toto preskúmanie zahŕňa formy na systémové použitie (účinkujú v celom tele, napríklad

perorálne použitie alebo injekcia); toto preskúmanie nezahŕňa také formy ako sú gély alebo spreje aplikované na kožu v postihnutej oblasti. Lieky obsahujúce ibuprofén a dexibuprofén boli v EÚ povolené vnútroštátnymi schvaľovacími postupmi a sú k dispozícii mnoho rokov pod rôznymi obchodnými názvami. Sú dostupné na lekárskej predpis aj bez lekárskeho predpisu.

Ďalšie informácie o bezpečnosti liekov NSAID

Orgány EÚ v posledných rokoch pravidelne skúmajú bezpečnosť liekov NSAID vrátane ibuprofenu. Preskúmania, ktoré sa uskutočnili v rokoch [2005](#), [2006](#) a [2012](#) potvrdili, že lieky NSAID ako trieda súvisia s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych tromboembolických udalostí (krvných zrazenín v tepnách), najmä u pacientov s existujúcim ochorením srdca alebo krvného obehu, alebo s určitými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, najmä ak sa tieto lieky používali vo vysokej dávke.

Upozornenie na toto riziko typické pre túto triedu liekov je už uvedené a v informáciách o výrobku pre všetky lieky NSAID vrátane ibuprofenu sa odporúča, aby sa tieto lieky používali v najnižšej účinnej dávke čo najkratšiu dobu potrebnú na kontrolu príznakov.

V rámci tohto posledného preskúmania sa posudzovali zhromaždené dôkazy, ktoré objasňujú kardiovaskulárne riziko súvisiace s ibuprofenom užívaným vo vysokých dávkach, a interakciu medzi ibuprofenom v akejkoľvek dávke s aspirínom.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie ibuprofenu sa začalo 9. júna 2014 na žiadosť agentúry pre lieky v Spojenom kráľovstve (MHRA) podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Dôvodom boli výhrady, že vysoké dávky ibuprofenu môžu súvisieť s podobným kardiovaskulárnym rizikom ako sa pozoruje v prípade inhibítorov COX-2 a diklofenaku.

Preskúmanie uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie bezpečnostných otázok humánnych liekov a ktorý vypracoval súbor odporúčaní. Keďže všetky lieky obsahujúce ibuprofén sú povolené na úrovni jednotlivých štátov, odporúčania výboru PRAC boli zaslané Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala záverečné stanovisko. Koordinačná skupina CMDh je orgán zastupujúci členské štáty EÚ, Island, Lichtenštajnsko a Nórsko. Zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky povolené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Dňa 20. mája 2015 prijala koordinačná skupina CMDh na základe zhody stanovisko, takže odporúčanie výboru PRAC budú členské štáty implementovať v krajinách, v ktorých sú lieky povolené, podľa schváleného časového harmonogramu.

[Obráťte sa na našu tlačovú tajomníčku](#)

Monika Benstetterová

Telefónne číslo: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu