



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 mei 2015
EMA/325007/2015

Bijgewerkt advies voor het gebruik van hooggedoseerde ibuprofen

Beoordeling bevestigt klein cardiovasculair risico bij dagelijkse doses van 2 400 mg of meer

De CMDh¹ heeft met algemene stemmen een bijgewerkt advies voor het gebruik van hooggedoseerde ibuprofen goedgekeurd. Dit volgt op een door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA uitgevoerde beoordeling, die een klein verhoogd risico op cardiovasculaire problemen, zoals hartaanvallen en beroertes, bevestigde bij patiënten die hoge doses ibuprofen (2 400 mg per dag of meer) innemen. De beoordeling maakt duidelijk dat het risico bij hooggedoseerde ibuprofen vergelijkbaar is met het risico dat wordt waargenomen bij een aantal andere non-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder COX-2-remmers en diclofenac.

Er wordt geen toename van het cardiovasculaire risico waargenomen bij ibuprofen in doses tot 1 200 mg per dag, wat in de Europese Unie (EU) de hoogste dosis is die over het algemeen gebruikt wordt voor niet-voorschriftplichtige preparaten die via de mond worden ingenomen.

Om het cardiovasculaire risico te minimaliseren, dienen hoge doses ibuprofen (2 400 mg per dag of meer) te worden vermeden bij patiënten met ernstige onderliggende hart- of circulatieaandoeningen, zoals hartfalen, hartziekte en circulatieproblemen, of bij patiënten die eerder een hartaanval of beroerte hebben gehad.

Daarnaast dienen artsen zorgvuldig de risicofactoren van een patiënt voor hart- of circulatieaandoeningen te beoordelen voordat langdurige behandeling met ibuprofen wordt gestart, met name als hoge doses nodig zijn. Tot de risicofactoren behoren roken, hoge bloeddruk, diabetes en een hoog cholesterolgehalte.

Bij de beoordeling werd ook gekeken naar gegevens over de interactie tussen ibuprofen en laaggedoseerde aspirine wanneer laatstgenoemd middel wordt gebruikt om het risico op hartaanvallen en beroertes te verminderen. Uit laboratoriumonderzoeken is gebleken dat ibuprofen de bloedverdunnende effecten van aspirine vermindert. Het blijft echter onduidelijk of langdurig gebruik van ibuprofen in de klinische praktijk de voordelen van laaggedoseerde aspirine bij het voorkomen van hartaanvallen en beroertes vermindert. Incidenteel gebruik van ibuprofen zou geen afbreuk mogen doen aan de voordelen van laaggedoseerde aspirine.

¹ De CMD(h) is een regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen waarin de lidstaten van de Europese Unie, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn.



Het bijgewerkte advies over het cardiovasculaire risico van hooggedoseerde ibuprofen zal worden opgenomen in de productinformatie van ibuprofengeneesmiddelen, samen met informatie over de interactie tussen ibuprofen en aspirine.

De aanbevelingen voor ibuprofen gelden ook voor dexibuprofen, een geneesmiddel dat vergelijkbaar is met ibuprofen. Een hoge dosis dexibuprofen is een dosis van 1 200 mg per dag of meer.

Omdat de CMD(h) nu met algemene stemmen met het advies van het PRAC heeft ingestemd, zullen de veranderingen in de productinformatie voor ibuprofen- en dexibuprofen-bevattende geneesmiddelen ten uitvoer worden gelegd door de lidstaten waar de geneesmiddelen zijn toegelaten, en wel volgens een overeengekomen tijdschema.

Informatie voor patiënten

- Bij een EU-brede beoordeling van ibuprofen is bevestigd dat er een klein risico op hartaanvallen en beroertes bestaat bij patiënten die hoge doses van het geneesmiddel (2 400 mg per dag of meer) innemen. Er is geen risico waargenomen bij ibuprofen in doses tot 1 200 mg per dag, wat de hoogste dosis is die doorgaans door de meeste patiënten wordt gebruikt.
- Het risico bij hooggedoseerde ibuprofen is vergelijkbaar met het risico dat wordt waargenomen bij een aantal andere non-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder COX-2-remmers en diclofenac. Voor diclofenac werd het risico geschat op ongeveer drie extra gevallen van hartaanval per 1 000 patiënten die diclofenac gedurende een jaar gebruiken.
- Het gebruik van hooggedoseerde ibuprofen wordt niet langer aanbevolen als u hart- of circulatieaandoeningen, zoals hartfalen, hartziekte en circulatieproblemen, hebt of als u eerder een hartaanval of beroerte hebt gehad.
- Uw arts zal u, voordat behandeling met hooggedoseerde ibuprofen wordt gestart, zorgvuldig beoordelen om te controleren of u risicofactoren hebt zoals hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte, diabetes of roken.
- Langdurig gebruik van ibuprofen kan het effect van laaggedoseerde aspirine verminderen wanneer laatstgenoemd middel wordt gebruikt om het risico op hartaanvallen en beroertes te verminderen. U dient daarom altijd advies bij uw arts of apotheker in te winnen voordat u ibuprofen samen met aspirine gaat gebruiken.
- De aanbevelingen voor ibuprofen gelden ook voor dexibuprofen, een geneesmiddel dat vergelijkbaar is met ibuprofen. Een hoge dosis dexibuprofen is een dosis van 1 200 mg per dag of meer.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Gegevens uit meta-analyses en epidemiologische onderzoeken wijzen erop dat er een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen (zoals myocardinfarct of beroerte) is geassocieerd met het gebruik van hoge doses ibuprofen (2 400 mg per dag of meer).¹⁻⁴
- Het risico bij hooggedoseerde ibuprofen is vergelijkbaar met het risico dat wordt waargenomen bij een aantal andere non-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder COX-2-remmers en diclofenac. Voor diclofenac werd het risico geschat op ongeveer drie grote vasculaire voorvallen per 1 000 deelnemers extra per jaar.

- Hoge doses ibuprofen dienen te worden vermeden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (zoals ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA-klasse II-III), vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en cerebrovasculaire ziekte).
- Patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken) mogen alleen met hooggedoseerde ibuprofen worden behandeld na zorgvuldige afweging.
- Het effect van de duur van de behandeling met ibuprofen op het cardiovasculaire risico is onbekend.
- Hoewel geen specifieke gegevens over het cardiovasculaire risico bij dexibuprofen beschikbaar zijn, wordt een cardiovasculair risico verwacht dat vergelijkbaar is met dat van hooggedoseerde ibuprofen wanneer dexibuprofen wordt gebruikt in equipotente doses (1 200 mg per dag of meer).
- Experimentele gegevens duiden erop dat langdurig gebruik van ibuprofen/dexibuprofen het cardioprotectieve effect kan verminderen van laaggedoseerd acetylsalicylzuur (doorgaans 75 mg per dag). Dit komt doordat ibuprofen het effect van laaggedoseerd acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie competitief kan remmen wanneer beide middelen gelijktijdig worden gebruikt. Een klinisch relevant effect bij incidenteel ibuprofengebruik wordt niet waarschijnlijk geacht.

Literatuur

Bij de beoordeling werd gekeken naar gegevens uit verschillende onderzoeken, waaronder:

1. Bhalra 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.

Meer over het geneesmiddel

Ibuprofen is een pijnstiller en ontstekingsremmer die tot een klasse geneesmiddelen behoort met de naam non-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's). Het werkt door het blokkeren van een enzym met de naam cyclo-oxygenase, dat prostaglandinen produceert, stoffen die betrokken zijn bij ontsteking en pijn.

De gebruikelijke dosis voor volwassenen en kinderen ouder dan twaalf jaar is 200 tot 400 mg, drie of vier keer per dag naar behoefte.

Ibuprofen is in geneesmiddelen aanwezig als mengsel van twee moleculen die enantiomeren zijn (spiegelbeelden van elkaar). Dexibuprofen, het werkzame enantiomeer, is soms apart verkrijgbaar en

is daarom in deze beoordeling opgenomen. Een dosis van 2 400 mg ibuprofen per dag komt overeen met 1 200 mg dexibuprofen per dag.

Ibuprofen en dexibuprofen zijn momenteel in de Europese Unie (EU) verkrijgbaar in een aantal verschillende formuleringen. De beoordeling had betrekking op formuleringen voor systemisch gebruik (bedoeld om op het gehele lichaam in te werken, zoals toediening via de mond of via injectie); de beoordeling had geen betrekking op formuleringen zoals gels of sprays die worden aangebracht op de huid van het aangedane gebied. Ibuprofen- en dexibuprofengeneesmiddelen zijn in de EU via nationale procedures goedgekeurd en zijn al vele jaren verkrijgbaar onder een breed scala van handelsnamen. Ze zijn op voorschrift en vrij verkrijgbaar.

Meer over de veiligheid van NSAID's

De veiligheid van NSAID's, waaronder ibuprofen, is door autoriteiten in de EU de laatste jaren regelmatig beoordeeld. In [2005](#), [2006](#) en [2012](#) uitgevoerde beoordelingen bevestigden dat NSAID's als klasse in verband worden gebracht met een kleine toename van het risico op arteriële trombo-embolische voorvallen (bloedstolsels in de slagaderen), in het bijzonder bij patiënten met onderliggende hart- of circulatieaandoeningen of met bepaalde cardiovasculaire risicofactoren, en met name bij gebruik in hoge doses.

Er is al een klassewaarschuwing voor dit risico ingevoerd en in de productinformatie van alle NSAID's, inclusief ibuprofen, wordt aangeraden deze geneesmiddelen te gebruiken in de laagste werkzame dosis en voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te beheersen.

Bij deze meest recente beoordeling werd gekeken naar verzameld bewijsmateriaal ter verduidelijking van het cardiovasculaire risico in verband met gebruik van ibuprofen in hoge doses en de interactie tussen ibuprofen (ongeacht de dosis) en aspirine.

Meer over de procedure

De beoordeling van ibuprofen werd op 9 juni 2014 in gang gezet op verzoek van de Britse regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen en medische producten (MHRA), krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, nadat zorgen waren gerezen over het feit dat hoge doses ibuprofen een cardiovasculair risico zouden kunnen hebben dat vergelijkbaar is met dat van COX-2-remmers en diclofenac.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Dit comité deed een aantal aanbevelingen. Omdat ibuprofengeneesmiddelen allemaal op nationaal niveau zijn toegelaten, werden de aanbevelingen van het PRAC doorgestuurd naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een definitief standpunt bepaalde. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

Op 20 mei 2015 heeft de CMD(h) met algemene stemmen haar standpunt bepaald. Daarom zal het door het PRAC aanbevolen advies ten uitvoer worden gelegd door de lidstaten waar de geneesmiddelen zijn toegelaten, en wel volgens een overeengekomen tijdschema.

Neem contact op met onze persvoorlichter

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu