



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 maj 2015
EMA/325007/2015

Aktualizacja zaleceń stosowania dużych dawek ibuprofenu

Przegląd danych potwierdził niewielkie ryzyko ze strony układu krążenia przy codziennym stosowaniu dawek wynoszących 2 400 mg lub więcej

CMDh jednogłośnie zaakceptowała zaktualizowane zalecenia stosowania dużych dawek ibuprofenu. Jest to rezultat przeglądu danych przeprowadzonego przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC), potwierdzającego niewielkie ryzyko dla układu krążenia, takiego jak np. zawał mięśnia sercowego, czy udar u pacjentów przyjmujących duże dawki ibuprofenu (wynoszące 2 400 mg lub więcej dziennie). Przegląd danych wyjaśnia, że ryzyko związane ze stosowaniem dużych dawek ibuprofenu jest podobne do ryzyka zaobserwowanego dla niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, także dla inhibitorów COX-2 i diklofenaku.

Nie zaobserwowano żadnego ryzyka dla ibuprofenu w dawkach wynoszących do 1 200 mg dziennie, co stanowi największą dawkę dla leków przyjmowanych doustnie sprzedawanych bez recepty w Unii Europejskiej (UE).

Należy unikać podawania dużych dawek ibuprofenu (2 400 mg lub więcej dziennie) u pacjentów z poważnymi problemami z sercem lub chorobami układu krążenia, np. z zaburzeniami pracy serca, chorobami serca i problemami z krążeniem, lub którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego lub udar.

Dodatkowo, lekarze powinni dokładnie ocenić czynniki ryzyka dla pacjentów pod kątem chorób sercowo-naczyniowych, przed rozpoczęciem długiego leczenia ibuprofenem, w szczególności jeśli konieczne jest podawanie dużych dawek leku. Czynniki ryzyka dla tych schorzeń obejmują palenie tytoniu, wysokie ciśnienie tętnicze, cukrzycę i wysoki poziom cholesterolu we krwi.

PRAC przeanalizował dane na temat interakcji pomiędzy ibuprofenem, a aspiryną (kwasem acetylosalicylowym) w małych dawkach, kiedy jest ona przyjmowana w celu zmniejszenia ryzyka zawału lub udaru. PRAC zwrócił uwagę, że ibuprofen w badaniach laboratoryjnych wykazał właściwości zmniejszające działanie przeciwzakrzepowe aspiryny. Jednak nie ma pewności czy długie stosowanie ibuprofenu w praktyce klinicznej zmniejsza korzyści ze stosowania aspiryny podawanej w małych dawkach, w zapobieganiu zawałom mięśnia sercowego i udarom. Doraźne stosowanie ibuprofenu nie powinno wpływać na korzyści ze stosowania aspiryny w małych dawkach.

Zaktualizowane zalecenia odnośnie ryzyka ze strony układu krążenia przy stosowaniu ibuprofenu w dużych dawkach zostaną zawarte w drukach informacyjnych dołączanych do leków zawierających ibuprofen, razem z informacjami o dostępnych dowodach o interakcji pomiędzy ibuprofenem, a aspiryną.



Zalecenia dla ibuprofenu, mają także zastosowanie do dexibuprofenu, leku podobnego do ibuprofenu. Duża dawka dexibuprofenu wynosi 1 200 mg lub więcej dziennie.

Ponieważ grupa CMDh jednogłośnie przyjęła zalecenia PRAC, zmiany w drukach informacyjnych dołączanych do leków zawierających ibuprofen i dexibuprofen, zostaną wdrożone przez państwa członkowskie, w których te leki zostały dopuszczone do obrotu, zgodnie z ustalonymi terminami.

Informacje dla pacjentów

- Europejski przegląd danych na temat ibuprofenu potwierdził istnienie niewielkiego ryzyka wystąpienia zawałów mięśnia sercowego i udarów u osób przyjmujących duże dawki leku (2 400 mg lub więcej dziennie). Nie zaobserwowano ryzyka w przypadku stosowania dawek do 1200 mg dziennie, co stanowi największą dawkę zazwyczaj przyjmowaną przez większość pacjentów.
- Ryzyko związane ze stosowaniem dużych dawek ibuprofenu jest podobne do ryzyka zaobserwowanego dla niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, włącznie z inhibitorami COX-2 i diklofenakiem. Szacuje się, że w przypadku diklofenaku istnieje ryzyko wystąpienia 3 dodatkowych przypadków zawałów na każdy 1000 pacjentów przyjmujących diklofenak przez rok.
- Stosowanie dużych dawek ibuprofenu nie jest już zalecane, w przypadku schorzeń układu krążenia, np. zaburzeń pracy serca, chorób serca i problemów z krążeniem, lub w przypadku przejścia zawału mięśnia sercowego lub udaru.
- Lekarz powinien przeprowadzić dokładne badanie przed rozpoczęciem leczenia ibuprofenem w dużych dawkach, w celu oceny czy istnieją czynniki podwyższające ryzyko jakimi są np. wysokie ciśnienie tętnicze, wysoki poziom cholesterolu we krwi, cukrzyca, lub palenie tytoniu.
- Dłuższe stosowanie leku może obniżać skuteczność aspiryny stosowanej w małych dawkach, o ile jest ona przyjmowana w celu obniżenia ryzyka zawałów mięśnia sercowego lub udarów. Dlatego zawsze należy się zwrócić o poradę do lekarza lub farmaceuty, przed rozpoczęciem stosowania ibuprofenu w połączeniu z aspiryną.
- Zalecenia dla ibuprofenu mają zastosowanie także w odniesieniu do dexibuprofenu, leku podobnego do ibuprofenu. Duże dawki dexibuprofenu wynoszą od 1200 mg dziennie.
- W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla fachowych pracowników opieki medycznej

- Dane z meta analiz oraz badań epidemiologicznych wskazują, że istnieje podwyższone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (np. zawały mięśnia sercowego lub udary) powiązane ze stosowaniem ibuprofenu w dużych dawkach (2 400 mg dziennie lub więcej).
- Ryzyko związane ze stosowaniem dużych dawek ibuprofenu jest podobne do ryzyka zaobserwowanego dla niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, włącznie z inhibitorami COX-2 i diklofenakiem. Szacuje się, że w przypadku diklofenaku istnieje ryzyko wystąpienia 3 dodatkowych przypadków zawałów mięśnia sercowego na każdy 1000 pacjentów przyjmujących diklofenak przez rok.

- Należy unikać podawania dużych dawek ibuprofenu pacjentom ze schorzeniami układu krążenia (np. z niekontrolowanym nadciśnieniem, niewydolnością krążenia (NHYA klasa II-III), wykrytą chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i chorobą naczyń mózgowych).
- Pacjenci, u których występują czynniki ryzyka wydarzeń układu krążenia (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca typu 2 i palenie tytoniu), powinni przyjmować duże dawki ibuprofenu jedynie po dokładnym rozpatrzeniu przypadku.
- Znaczenie czasu/długości leczenia ibuprofenem na ryzyko dla układu krążenia nie jest znane.
- Pomimo, że nie istnieją konkretne dane odnośnie ryzyka ze strony układu krążenia przy stosowaniu dexibuprofenu, można wnioskować, że jest ono podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem dużych dawek ibuprofenu, w przypadku stosowania dexibuprofenu w dużych dawkach (od 1200 mg dziennie).
- Dane eksperymentalne sugerują, że długie stosowanie ibuprofenu/dexibuprofenu może obniżyć ochronne działanie kardiologiczne kwasu acetylosalicylowego (zazwyczaj 75 mg dziennie). Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że ibuprofen może hamować oddziaływanie kwasu acetylosalicylowego na agregację krwinek, przy równoczesnym stosowaniu z kwasem acetylosalicylowym. W przypadku doraźnego stosowania ibuprofenu, uważa się że nie ma on istotnego oddziaływania.

Źródła

W przeglądzie danych uwzględniono dane z wielu badań, m.in.:

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. *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.

Dodatkowe informacje o leku

Ibuprofen jest lekiem przeciwbólowym i przeciwzapalnym należącym do grupy leków nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Działa poprzez hamowanie enzymu cyklooksygenazy, który wytwarza prostaglandyny, substancje wywołujące zapalenie i ból.

Zwykle stosowana dawka ibuprofenu dla dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat wynosi 200 do 400 mg, 3 lub 4 dziennie, w miarę potrzeby.

Ibuprofen znajduje się w lekach jako związek w postaci mieszaniny dwóch form optycznych, które są enancjomerami (lustrzanym odbiciem). Dexibuprofen, czynny enancjomer, jest czasami dostępny pojedynczo i z tego powodu został uwzględniony w niniejszym przeglądzie danych. Dawka wynosząca 2 400 mg ibuprofenu dziennie odpowiada 1200 mg dawki dziennej dexibuprofenu.

Ibuprofen i dexibuprofen są obecnie dostępne w Unii Europejskiej (UE) w wielu różnych postaciach farmaceutycznych. Obecny przegląd danych obejmuje leki w postaci do stosowania ogólnego (przeznaczone do oddziaływania na cały organizm, np. poprzez stosowanie doustnie lub za pomocą zastrzyków); nie obejmuje leków w postaci żelów lub sprayów nanoszonych na skórę. Ibuprofen i dexibuprofen zostały dopuszczone w UE za pomocą procedur narodowych i są dostępne od wielu lat pod szeregiem nazw handlowych. Są dostępne na receptę i w sprzedaży odręcznej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych

Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, także ibuprofenu, było regularnie analizowane przez organy UE w ciągu ostatnich kilku lat. W latach [2005](#), [2006](#), i [2012](#) przeprowadzono przeglądy danych, które potwierdziły, że klasa niesteroidowych leków przeciwzapalnych wiąże się z nieznacznie większym ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego tętnic, w szczególności u pacjentów z chorobami serca lub układu krążenia, lub w przypadku niektórych czynników ryzyka ze strony układu krążenia, w szczególności przy zastosowaniu dużych dawek leku.

Istnieją już ostrzeżenia dla tej klasy leków, a druki informacyjne dla wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych, włącznie z ibuprofenem, zalecają stosowanie tych leków w najmniejszej skutecznej dawce i przez jak najkrótszy okres czasu, konieczny dla kontrolowania objawów.

Najnowszy przegląd danych uwzględnił zebrane dowody wyjaśniające ryzyko ze strony układu krążenia powiązane ze stosowaniem ibuprofenu w dużych dawkach, oraz interakcje pomiędzy ibuprofenem we wszystkich dawkach, a aspiryną (kwasem acetylosalicylowym).

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla ibuprofenu rozpoczęto 9 czerwca 2014 na wniosek Brytyjskiej Agencji Rejestracyjnej (MHRA), na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Przyczyną były podejrzenia, że może istnieć podobne ryzyko ze strony układu krążenia przy stosowaniu dużych dawek ibuprofenu, jak w przypadku inhibitorów COX-2 i diklofenaku.

Przegląd danych przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który przedstawił szereg zaleceń. Ponieważ leki zawierające ibuprofen zostały dopuszczone w ramach procedur narodowych, zalecenia PRAC zostały przekazane do Grupy Koordynacyjnej ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – leki stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła ostateczne stanowisko. CMDh jest organem reprezentującym państwa członkowskie UE, oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Odpowiada za zapewnienie jednolitych norm bezpieczeństwa dla leków dopuszczanych w ramach procedur narodowych w całej UE.

W dniu 20 maja 2015 CMDh jednomyślnie przyjęła stanowisko, zatem zalecenia PRAC zostaną bezpośrednio wprowadzone przez państwa członkowskie w których lek jest dopuszczony do obrotu zgodnie z ustalonymi terminami.