



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 Maggio 2015
EMA/325007/2015

Comunicato Stampa EMA

Raccomandazioni d'uso sui medicinali contenenti ibuprofene ad alte dosi

La revisione conferma un lieve rischio cardiovascolare con dosaggi giornalieri pari o superiori a 2.400 mg

Il CMDh¹ ha approvato all'unanimità una raccomandazione aggiornata inerente l'uso di alte dosi di ibuprofene. Tale decisione consegue ad un esame effettuato dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha confermato un lieve aumentato rischio di problemi cardiovascolari, come infarto e ictus, nei pazienti che assumono alte dosi di ibuprofene (pari o superiori a 2.400 mg al giorno). La revisione chiarisce che il rischio con alte dosi di ibuprofene è simile al rischio osservato con alcuni altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), tra cui inibitori delle COX-2 e diclofenac.

Nessun aumento del rischio cardiovascolare è stato osservato con ibuprofene a dosi fino a 1.200 mg al giorno, che è la più alta dose di solito utilizzata per i medicinali da banco (over-the-counter, OTC) assunti per via orale nell'Unione Europea (UE).

Per ridurre al minimo il rischio cardiovascolare, alte dosi di ibuprofene (2.400 mg al giorno o superiori) devono essere evitate nei pazienti con gravi concomitanti patologie cardiache o circolatorie, come l'insufficienza cardiaca, le malattie cardiache e problemi circolatori o nei soggetti che hanno già avuto precedentemente un attacco cardiaco o ictus.

Inoltre, i medici devono valutare attentamente i fattori di rischio del paziente per patologie cardiache o circolatorie prima di iniziare il trattamento a lungo termine con ibuprofene, specialmente se sono richieste alte dosi. I fattori di rischio per queste patologie includono il fumo, l'ipertensione, il diabete e livelli di colesterolo nel sangue elevati.

La revisione ha anche esaminato i dati sull'interazione tra ibuprofene e aspirina a basso dosaggio, quando quest'ultima è assunta per ridurre il rischio di infarto e ictus. Studi di laboratorio hanno dimostrato che l'ibuprofene riduce gli effetti anti-aggreganti dell'aspirina. Tuttavia, non è noto se l'uso a lungo termine di ibuprofene nella pratica clinica riduca i benefici di basse dosi di aspirina nel prevenire infarti e ictus. L'uso occasionale di ibuprofene non dovrebbe pregiudicare i benefici di aspirina a basso dosaggio.

¹ Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati Membri dell' Unione Europea (UE) e l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.



La raccomandazione aggiornata inerente il rischio cardiovascolare associato all'uso di ibuprofene ad alti dosaggi sarà inclusa nelle informazioni dei medicinali contenenti ibuprofene, insieme alle informazioni disponibili sulle interazioni tra ibuprofene e aspirina.

Le raccomandazioni per ibuprofene valgono anche per dexibuprofene, un farmaco simile a ibuprofene. Una dose elevata di dexibuprofene è una dose pari o superiori a 1200 mg al giorno.

Il CMDh ha ora approvato all'unanimità la raccomandazione del PRAC, le modifiche alle informazioni dei medicinali contenenti ibuprofene e dexibuprofene contenenti saranno implementate dagli Stati Membri in cui sono autorizzati tali medicinali, secondo un calendario concordato.

Informazioni per i pazienti

- Una revisione europea relativa all'ibuprofene ha confermato che esiste un lieve aumento nel rischio di attacchi cardiaci e ictus nei pazienti che assumono alte dosi del medicinale (pari o superiori a 2.400 mg al giorno). Nessun rischio è stato osservato con ibuprofene a dosi fino a 1.200 mg al giorno, che è la più alta dose di solito assunta dalla gran parte dei pazienti.
- Il rischio con alte dosi di ibuprofene è simile al rischio osservato con alcuni altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), incluso gli inibitori delle COX-2 e il diclofenac. Per diclofenac, il rischio è stato stimato pari a 3 casi in più di attacco cardiaco ogni 1.000 pazienti trattati con diclofenac per anno.
- L'uso di alte dosi di ibuprofene non è raccomandato se lei è affetto da concomitanti patologie cardiache o circolatorie, come lo scompenso cardiaco, le malattie cardiache e problemi circolatori o se ha già sofferto di un attacco cardiaco o ictus.
- Il suo medico valuterà con attenzione le sue condizioni prima di iniziare il trattamento con alte dosi di ibuprofene per verificare se lei presenta fattori di rischio come la pressione alta, colesterolo alto, diabete, o se è un fumatore.
- L'uso prolungato di ibuprofene può ridurre l'effetto di aspirina a basse dosi quando quest'ultima è assunta per ridurre il rischio di attacchi cardiaci ed ictus. Pertanto consulti sempre il suo medico o farmacista prima di assumere l'ibuprofene con l'aspirina.
- Le raccomandazioni per ibuprofene valgono anche per dexibuprofene, un medicinale simile a ibuprofene. Una dose elevata di dexibuprofene è una dose pari o superiori a 1200 mg al giorno.
- Se ha qualsiasi dubbio, parli con il suo medico o col farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Dati provenienti da meta-analisi e studi epidemiologici indicano che vi è un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (come infarto del miocardio o ictus) associati con l'uso di alte dosi di ibuprofene (pari o superiori a 2.400 mg al giorno).¹⁻⁴
- Il rischio associato ad alte dosi di ibuprofene è simile al rischio osservato con alcuni altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), incluso gli inibitori della COX-2 e diclofenac. Per diclofenac, il rischio è stato stimato di circa tre eventi vascolari maggiori in più ogni 1.000 partecipanti per anno.

- Alte dosi di ibuprofene devono essere evitate in pazienti con patologie cardiovascolari (ad esempio ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA II-III), cardiopatia ischemica stabile, arteriopatia periferica e malattia cerebrovascolare).
- I pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e il fumo) dovrebbero essere trattati con alte dosi di ibuprofene solo dopo attenta valutazione.
- L'effetto della durata del trattamento con ibuprofene sul rischio cardiovascolare è incerto.
- Sebbene non siano disponibili dati specifici sul rischio cardiovascolare con dexibuprofene, un rischio cardiovascolare simile a quello con alte dosi di ibuprofene è atteso quando dexibuprofene è usato a dosi equipotenti (pari o superiori a 1.200 mg al giorno).
- I dati sperimentali suggeriscono che l'uso a lungo termine di ibuprofene / dexibuprofene può ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi di (in genere 75 mg al giorno). Tale risultato è attribuito alla capacità dell'ibuprofene di inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando essi sono somministrati contemporaneamente. Nessun effetto clinicamente rilevante è considerato possibilmente correlabile all'uso occasionale di ibuprofene.

Bibliografia

La revisione ha esaminato i dati provenienti da diversi studi, tra cui:

1. Bhalal 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.

Ulteriori informazioni sul medicinale

L'ibuprofene è un medicinale analgesico ed anti-infiammatorio che appartiene alla classe di medicinali chiamati farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Agisce bloccando un enzima chiamato cicloossigenasi, che produce prostaglandine, sostanze coinvolte nel processo infiammatorio e nel dolore.

La dose abituale per adulti e bambini sopra i 12 anni di età è da 200 a 400 mg, 3 o 4 volte al giorno, se necessario.

L'ibuprofene è presente nei medicinali come una miscela di due molecole che sono enantiomeri (immagini speculari l'uno dell'altro). Dexibuprofene, l'enantiomero attivo, a volte è disponibile da solo ed è quindi incluso in questa revisione. Una dose di 2400 mg al giorno di ibuprofene è equivalente a 1200 mg al giorno di dexibuprofene.

Ibuprofene e dexibuprofene sono attualmente disponibili nell'Unione Europea (UE) in una serie di formulazioni diverse. Tale revisione ha preso in esame le formulazioni per uso sistemico (destinate ad agire su tutto l'organismo, come l'uso per via orale o per iniezione); non ha considerato formulazioni quali gel o spray applicate sulla pelle della zona interessata. I farmaci ibuprofene e dexibuprofene sono stati autorizzati nell'UE attraverso procedure di autorizzazione nazionali e sono stati resi disponibili per molti anni in una vasta gamma di nomi commerciali. Essi sono disponibili su prescrizione medica e come medicinali da banco.

Ulteriori informazioni sulla sicurezza dei FANS

La sicurezza dei FANS, tra cui l'ibuprofene, è stata riesaminata regolarmente dalle autorità dell'UE nel corso degli ultimi anni. Revisioni effettuate nel 2005, 2006, e nel 2012 hanno confermato che i FANS come classe sono associati ad un lieve aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (coaguli di sangue nelle arterie), soprattutto nei pazienti con patologie cardiache o circolatorie concomitanti o con fattori di rischio cardiovascolare noti, e in particolare se utilizzati ad alte dosi.

Un'avvertenza di classe per questo rischio è già presente e le informazioni sul prodotto per tutti i FANS, incluso ibuprofene, raccomandano che questi medicinali siano utilizzati alla più bassa dose efficace e per il più breve periodo di tempo necessario per controllare i sintomi.

Quest'ultima revisione ha considerato le evidenze disponibili che chiariscono il rischio cardiovascolare correlato a ibuprofene assunto a dosi elevate e l'interazione tra ibuprofene, a qualsiasi dose, e aspirina.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione di ibuprofene è stata avviata il 9 giugno 2014, su richiesta dell'Agenzia Regolatoria del Regno Unito (MHRA), ai sensi dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE. A seguito di preoccupazioni che alte dosi di ibuprofene potevano avere un rischio cardiovascolare simile a quello degli inibitori della COX-2 e diclofenac.

La revisione è stata effettuata dal Comitato di Valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha prodotto una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti ibuprofene sono tutti autorizzati tramite procedure nazionali, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate – Medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati Membri dell'UE così come l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Il CMDh è responsabile per

assicurare standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE.

Il 20 maggio il 2015 il CMDh ha adottato la propria posizione all'unanimità, quindi la raccomandazione del PRAC sarà attuata dagli Stati membri in cui sono autorizzati i medicinali, secondo un calendario concordato.

Contatti dell'Ufficio Stampa dell'EMA:

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu