



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 maggio 2015
EMA/325007/2015

Parere aggiornato relativo all'uso di ibuprofen a dosi elevate

La revisione conferma un lieve rischio cardiovascolare con dosi giornaliere pari o superiori a 2 400 mg

Il CMDh¹ ha approvato consensualmente un parere aggiornato sull'uso di ibuprofen a dosi elevate. L'aggiornamento fa seguito a una revisione condotta dal comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha confermato un lieve rischio accresciuto di problemi cardiovascolari, tra cui infarto del miocardio e ictus, in pazienti che assumono dosi elevate di ibuprofen (pari o superiori a 2 400 mg al giorno). La revisione chiarisce che il rischio con ibuprofen a dosi elevate è simile al rischio osservato con alcuni altri medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della COX-2 e diclofenac.

Non si osserva un aumento del rischio cardiovascolare con ibuprofen a dosi fino a 1 200 mg al giorno, ossia la dose più alta generalmente usata per i preparati da banco assunti per bocca nell'Unione europea (UE).

Per ridurre al minimo il rischio cardiovascolare si devono evitare dosi elevate di ibuprofen (2 400 mg al giorno o più) in pazienti con gravi condizioni cardiache o circolatorie di fondo, tra cui insufficienza cardiaca, cardiopatia e problemi circolatori, o in soggetti che in precedenza avevano già avuto un infarto del miocardio o un ictus.

Inoltre, i medici devono valutare attentamente nei pazienti i fattori di rischio per condizioni cardiache o circolatorie prima di avviare una terapia di lungo termine con ibuprofen, soprattutto se è richiesto un trattamento a dosi elevate. Tra i fattori di rischio si annoverano fumo, ipertensione arteriosa, diabete ed elevati livelli di colesterolo nel sangue.

Nell'ambito della revisione sono anche stati esaminati i dati sull'interazione tra ibuprofen e aspirina assunta a dosi basse, se quest'ultima è impiegata per ridurre il rischio di infarto del miocardio e ictus. Gli studi di laboratorio hanno dimostrato che ibuprofen riduce gli effetti anticoagulanti dell'aspirina. Tuttavia, rimane da stabilire se l'impiego di ibuprofen nel lungo termine nella pratica clinica diminuisce i benefici dell'aspirina assunta a dosi basse nella prevenzione dell'infarto del miocardio e degli ictus. L'uso occasionale di ibuprofen non deve intaccare i benefici dell'aspirina assunta a dosi basse.

¹ Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea (UE), l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.



Il parere aggiornato sul rischio cardiovascolare di ibuprofen assunto a dosi elevate sarà inserito nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti ibuprofen, unitamente alle informazioni sull'interazione tra ibuprofen e aspirina.

Le raccomandazioni per ibuprofen si applicano anche a dexibuprofen, un medicinale simile a ibuprofen. Si considera dose elevata una dose di dexibuprofen pari o superiore a 1 200 mg al giorno.

Poiché ora il CMDh ha approvato per consenso il parere del PRAC, le modifiche alle informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti ibuprofen e dexibuprofen saranno introdotte dagli Stati membri in cui sono autorizzati i medicinali, in base a un calendario concordato.

Informazioni per i pazienti

- Una revisione condotta a livello di UE ha confermato l'esistenza di un lieve rischio di problemi cardiovascolari tra cui infarto del miocardio e ictus in pazienti che assumono ibuprofen a dosi elevate (pari o superiori a 2 400 mg al giorno). Non si osserva alcun rischio con l'assunzione di ibuprofen a dosi fino a 1 200 mg al giorno, ossia la dose più alta generalmente usata dalla maggior parte dei pazienti.
- Il rischio con ibuprofen a dosi elevate è simile al rischio osservato con alcuni altri medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della COX-2 e diclofenac. Per diclofenac il rischio stimato è pari a circa 3 ulteriori casi di infarto del miocardio per ogni 1 000 soggetti che assumono diclofenac per un anno.
- L'uso di ibuprofen a dosi elevate non è più raccomandato se soffrite di condizioni cardiache o circolatorie tra cui insufficienza cardiaca, cardiopatia e problemi circolatori, o se in precedenza avete avuto un infarto del miocardio o un ictus.
- Il vostro medico valuterà attentamente il vostro caso prima di avviare una terapia con ibuprofen a dosi elevate, per appurare l'esistenza di fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, elevati livelli di colesterolo, diabete o fumo.
- L'uso prolungato di ibuprofen può ridurre l'efficacia dell'aspirina assunta a dosi basse, se quest'ultima è impiegata per ridurre il rischio di infarto del miocardio e ictus. Pertanto, prima di assumere ibuprofen con aspirina dovete consultare sempre il vostro medico o il farmacista.
- Le raccomandazioni per ibuprofen si applicano anche a dexibuprofen, un medicinale simile a ibuprofen. Si considera dose elevata una dose di dexibuprofen pari o superiore a 1 200 mg al giorno.
- In caso di dubbi, consultate il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- I dati provenienti da metanalisi e studi epidemiologici mettono in luce l'esistenza di un rischio accresciuto di eventi cardiovascolari (tra cui infarto del miocardio o ictus) associato all'assunzione di ibuprofen a dosi elevate (pari o superiori a 2 400 mg al giorno).¹⁻⁴
- Il rischio con ibuprofen a dosi elevate è simile al rischio osservato con alcuni altri medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della COX-2 e diclofenac. Per diclofenac il rischio è stato stimato in circa tre ulteriori eventi vascolari maggiori ogni 1 000 partecipanti all'anno.

- Dosi elevate di ibuprofen devono essere evitate in pazienti con condizioni cardiovascolari (per esempio, ipertensione incontrollata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA classe II-III), cardiopatia ischemica consolidata, arteriopatia obliterante periferica e malattia cerebrovascolare).
- I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (per esempio, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo) devono essere trattati con ibuprofen a dosi elevate solo dopo un'attenta valutazione.
- L'effetto della durata della terapia a base di ibuprofen sul rischio cardiovascolare è incerto.
- Benché non siano disponibili dati specifici sul rischio cardiovascolare con dexibuprofen, un rischio cardiovascolare simile a quello osservato con ibuprofen assunto a dosi elevate è previsto in caso di assunzione di dexibuprofen a dosi equipotenti (pari o superiori a 1 200 mg al giorno).
- I dati sperimentali suggeriscono che l'impiego di ibuprofen/dexibuprofen a lungo termine può ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico assunto a basse dosi (in genere, 75 mg al giorno). Questo perché ibuprofen può inibire in maniera competitiva l'effetto dell'acido acetilsalicilico assunto a basse dosi sull'aggregazione piastrinica, se i due farmaci sono utilizzati in concomitanza. In caso di impiego occasionale di ibuprofen, si ritiene poco probabile la comparsa di effetti clinicamente rilevanti.

Riferimenti bibliografici

La revisione ha tenuto conto di dati tratti da vari 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

Ibuprofen è un medicinale antidolorifico e antinfiammatorio che appartiene alla classe dei medicinali cosiddetti "farmaci anti-infiammatori non steroidei" (FANS). Agisce bloccando un enzima denominato ciclo-ossigenasi che produce le prostaglandine, sostanze coinvolte nell'infiammazione e nella sensazione del dolore.

La consueta dose per adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni è di 200-400 mg 3-4 volte al giorno, a seconda del bisogno.

Ibuprofen è presente nei medicinali come miscela di due molecole denominate enantiomeri (immagini speculari l'una dell'altra). Dexibuprofen, l'enantiomero attivo, è disponibile talvolta come farmaco a sé e, pertanto, è incluso in questa revisione. Una dose di 2 400 mg al giorno di ibuprofen equivale a una dose di 1 200 mg al giorno di dexibuprofen.

Ibuprofen e dexibuprofen sono attualmente disponibili nell'Unione europea (UE) in una serie di formulazioni diverse. La revisione riguardava formulazioni per uso sistemico (intese ad agire sull'intero organismo, per esempio per uso orale o per iniezione); non riguardava invece formulazioni tra cui gel o spray da applicare sulla cute nella zona interessata. I medicinali a base di ibuprofen e dexibuprofen sono stati autorizzati nell'UE attraverso procedure di approvazione nazionali e sono disponibili da molti anni con svariate denominazioni commerciali. Sono disponibili sia su prescrizione medica sia come preparati da banco.

Ulteriori informazioni sulla sicurezza dei FANS

Nel corso degli ultimi anni la sicurezza dei FANS, compreso ibuprofen, è stata regolarmente riesaminata dalle autorità dell'UE. Le revisioni condotte nel [2005](#), [2006](#), e nel [2012](#) hanno confermato che i FANS, intesi come classe, sono associati a un lieve incremento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (coaguli di sangue nelle arterie) soprattutto nei pazienti con condizioni cardiache o circolatorie di fondo o con taluni fattori di rischio cardiovascolare, in particolare se assunti a dosi elevate.

È stato già introdotto un avvertimento su questo rischio per la classe farmacologica e le informazioni sul prodotto per tutti i FANS, compreso ibuprofen, raccomandano di utilizzare questi medicinali alla dose minima efficace e per il più breve periodo possibile necessario al controllo dei sintomi.

Quest'ultima revisione ha tenuto conto delle prove accumulate, che chiariscono il rischio cardiovascolare correlato all'assunzione di ibuprofen a dosi elevate e all'interazione tra ibuprofen a qualsiasi dose e aspirina.

Ulteriori informazioni sulla procedura

Il riesame di ibuprofen è stato avviato il 9 giugno 2014, su richiesta dell'Agenzia britannica dei farmaci (MHRA), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Il riesame faceva seguito a timori che dosi elevate di ibuprofen potessero avere un rischio cardiovascolare simile a quello degli inibitori della COX-2 e di diclofenac.

L'esame è stato condotto dal comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali umani, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti ibuprofen sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata (medicinali per uso umano) (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Ha la responsabilità di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Il 20 maggio 2015 il CMDh ha adottato la sua posizione per consenso e, pertanto, le misure raccomandate dal PRAC saranno direttamente attuate dagli Stati membri in cui i medicinali sono autorizzati, in base a un calendario concordato.

Recapiti degli addetti stampa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu