

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALGOFEN 200 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene:

*Principio attivo:* ibuprofene 200 mg.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteoarticolari e muscolari, dolori mestruali).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti e ragazzi oltre i 12 anni:* 1-2 compresse rivestite 2-3 volte al giorno.

Non superare la dose di 6 compresse rivestite al giorno.

Non superare le dosi consigliate: in particolare i pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4). Questo al fine di minimizzare il rischio di effetti indesiderati.

##### Modo di somministrazione

È consigliabile assumere il farmaco a stomaco pieno.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma, e si presenta con broncospasmo, orticaria o rinite acuta (vedere anche paragrafo 4.4);
- Non somministrare al di sotto dei 12 anni;
- Ulcera peptica grave o in fase attiva (vedere paragrafo 4.4);
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento);
- Disturbi emopoietici di origine non nota;
- Emorragia cerebrovascolare o di altro tipo;
- Disturbi che comportano un aumento della tendenza al sanguinamento;
- Insufficienza epatica o renale grave (vedere paragrafo 4.4);
- Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi);
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dopo tre giorni di trattamento senza risultati apprezzabili consultare il medico.

In pazienti asmatici il prodotto deve essere utilizzato con cautela consultando il medico prima di assumere il prodotto.

L'uso di ALGOFEN deve essere evitato in concomitanza di FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

##### *Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti*

ALGOFEN può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando ALGOFEN è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

##### Anziani:

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

##### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq 1200$  mg/die) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die).

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene. Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca è richiesta cautela, poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

#### *Effetti gastrointestinali*

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ALGOFEN il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

#### *Effetti epatici*

Quando l'ibuprofene viene prescritto a pazienti con funzionalità epatica alterata, è richiesta stretta sorveglianza medica, poiché la loro condizione potrebbe essere esacerbata.

Come con altri FANS, ibuprofene incluso, i valori di uno o più enzimi del fegato possono aumentare. Nel caso in cui l'ibuprofene venga prescritto per un periodo di tempo prolungato, è indicato un monitoraggio regolare della funzionalità epatica come misura precauzionale. Se si osserva persistenza o peggioramento dei valori di funzionalità epatica alterati, se si sviluppano segni o sintomi compatibili con lo sviluppo di malattia epatica o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con ibuprofene deve essere sospeso. Con l'uso di ibuprofene può svilupparsi epatite senza sintomi prodromici. L'ibuprofene è controindicato in caso di grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3). Quando l'ibuprofene è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché il farmaco potrebbe scatenare un attacco.

#### *Effetti renali*

Poiché sono stati riportati ritenzione di liquidi ed edema in associazione con la terapia con FANS, incluso l'ibuprofene, particolare cautela è richiesta nei pazienti con funzione cardiaca e renale compromessa, storia di ipertensione, anziani, pazienti che ricevono un trattamento concomitante con diuretici o farmaci che possono impattare significativamente sulla funzionalità renale, e in quei pazienti con deplezione sostanziale del volume extracellulare da qualsiasi causa, per esempio prima o dopo un intervento chirurgico maggiore. In questi casi quando viene somministrato ibuprofene, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale come misura precauzionale. L'interruzione del trattamento è solitamente seguita da un ritorno allo stato di

pretrattamento. L'ibuprofene è controindicato in caso di insufficienza renale o cardiaca gravi (vedere paragrafo 4.3).

#### *Reazioni cutanee severe*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate raramente in associazione con l'uso dei FANS incluso ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere più a alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. ALGOFEN deve essere interrotto alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Ai primi segni di reazioni di ipersensibilità dopo somministrazione di ibuprofene il trattamento deve essere interrotto. Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

#### *Malattie respiratorie pre-esistenti*

Nei pazienti con asma, rinite allergica stagionale, edema della mucosa nasale (per esempio poliposi nasale), malattia polmonare cronica ostruttiva o infezioni croniche del tratto respiratorio (soprattutto se collegate a sintomi simili a quelli della rinite allergica), le reazioni ai FANS come esacerbazione dell'asma, edema di Quincke o orticaria sono più frequenti che negli altri pazienti. Si raccomanda particolare cautela in questi pazienti (pronti all'emergenza).

L'ibuprofene è controindicato nei soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma (vedere paragrafo 4.3).

#### *Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo*

In pazienti con LES e disordini misti del tessuto connettivo vi può essere un aumentato rischio di meningite asettica (vedere sotto e paragrafo 4.8).

#### *Meningite asettica*

In pazienti trattati con ibuprofene è stata osservata molto raramente una meningite asettica. Sebbene sia probabile che questa si verifichi con maggiore probabilità in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e malattie correlate del tessuto connettivo, è stata riportata anche in soggetti senza una malattia cronica di base.

L'uso di ALGOFEN, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclo-ossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ALGOFEN dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità (vedere paragrafo 4.6).

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

#### **ALGOFEN contiene saccarosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

*Anticoagulanti:* i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). Sono da tenere presenti eventuali interazioni con gli anticoagulanti di tipo cumarinico e pertanto i pazienti sottoposti a trattamento con tali farmaci debbono consultare il medico prima di assumere il prodotto.

*Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):* aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*Corticosteroidi:* aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Acido acetilsalicilico*

La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

*Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2:* evitare l'uso concomitante di due o più FANS in quanto ciò comporta un aumento del rischio di effetti avversi (vedere paragrafo 4.4).

*Litio:* l'ibuprofene può aumentare le concentrazioni plasmatiche di litio, per ridotta eliminazione di quest'ultimo. Si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

*Glicosidi cardiaci:* l'ibuprofene, come altri FANS, può esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e aumentare le concentrazioni plasmatiche di glicosidi. Si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli sierici di glicosidi.

*Diuretici, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e Beta bloccanti:* i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ALGOFEN in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

L'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti può essere ridotto. L'uso concomitante di FANS e beta-bloccanti può essere associato al rischio di insufficienza renale acuta.

*Sulfaniluree:* i FANS possono potenziare l'effetto delle sulfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree che assumevano ibuprofene.

*Metotrexato:* i FANS possono ridurre la clearance del metotrexato attraverso l'inibizione della secrezione tubulare. La somministrazione di ibuprofene 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento della concentrazione di metotrexato e ad un aumento del suo effetto tossico. Pertanto, l'uso concomitante di FANS e alte dosi di metotrexato deve essere evitato. Se una somministrazione concomitante si rende necessaria, il paziente deve essere attentamente monitorato per la tossicità, soprattutto mielosoppressione e tossicità gastrointestinale. Inoltre, il rischio potenziale di

interazioni va preso in considerazione anche nel trattamento a basse dosi di metotrexato (< 15 mg/settimana), in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, che durante il trattamento di associazione deve essere monitorata, particolarmente nelle prime settimane.

*Ciclosporina e tacrolimus*: il rischio di un effetto nefrotossico dovuto alla ciclosporina e al tacrolimus, dovuto alla riduzione della sintesi di prostaglandine nel rene, è aumentato dalla somministrazione concomitante di alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei, compreso l'ibuprofene. Pertanto, l'ibuprofene deve essere somministrato a dosi più basse di quelle utilizzate nei pazienti che non assumono questi agenti immunosoppressori e la funzionalità renale va strettamente controllata.

*Antibatterici fluorochinolonici*: ci sono stati casi isolati di convulsioni che possono essere state indotte dall'uso concomitante di fluorochinolone e FANS.

*Fenitoina*: quando si usa fenitoina in concomitanza con ibuprofene, i livelli ematici di fenitoina possono aumentare. Si raccomanda pertanto il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

*Colestipolo e colestiramina*: quando somministrati contemporaneamente a ibuprofene, possono indurre un ritardo o diminuire l'assorbimento di quest'ultimo. Pertanto, si raccomanda di somministrare ibuprofene almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

*Potenti inibitori del CYP2C9*: la somministrazione concomitante di ibuprofene con agenti inibitori del CYP2C9 (quali sulfonpirazone, fluconazolo e voriconazolo) richiede cautela, perché potrebbe portare a un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione all'ibuprofene, dovuto all'inibizione del metabolismo dell'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stato evidenziato un aumento dell'esposizione al S(+)-ibuprofene approssimativamente dall'80 al 100%. Pertanto deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di ibuprofene quando somministrato in concomitanza a potenti inibitori del CYP2C9, in particolare quando alte dosi di ibuprofene sono somministrate con voriconazolo o con fluconazolo.

*Zidovudina*: esiste un aumentato rischio di tossicità ematologica in caso di somministrazione contemporanea con i FANS. Ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi ed ematomi in pazienti emofilici sieropositivi per HIV trattati contemporaneamente con zidovudina ed ibuprofene.

*Alcol, bifosfonati e pentossifillina*: possono potenziare gli effetti collaterali gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcera.

*Baclofene*: aumentata tossicità del baclofene.

*Estratti vegetali*: il Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento se assunto in associazione a FANS.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie

malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ALGOFEN potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento.

Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ALGOFEN non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se ALGOFEN è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione ad ALGOFEN per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ALGOFEN deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- Tossicità cardiopolmonare (prematura chiusura/costrizione del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- Disfunzione renale (vedere sopra).

La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- Inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, ALGOFEN è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

#### Allattamento

L'ibuprofene passa nel latte materno in piccole quantità. Sebbene ad oggi non siano noti effetti indesiderati nel lattante, è opportuno usare cautela quando l'ibuprofene è somministrato a una donna che allatta.

#### Fertilità

Ci sono evidenze che mostrano che i farmaci che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possono causare una riduzione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo evento è però reversibile con la sospensione del trattamento.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Effetti indesiderati come capogiri, stanchezza e disturbi visivi sono possibili dopo l'assunzione di FANS. Se presenti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati sono per lo più dose-dipendenti e possono variare da paziente a

paziente. In particolare, il rischio di emorragia gastrointestinale è dipendente dalla dose e dalla durata del trattamento.

Dopo somministrazione di ALGOFEN sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

In associazione al trattamento con i FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Alcuni degli effetti indesiderati sotto riportati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è di 1200 mg rispetto alla terapia a dosi elevate nei pazienti reumatici.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **Infezioni e infestazioni**

Molto rara: Peggioramento di infiammazioni associate ad infezione (per es. sviluppo di fascite necrotizzante) descritta in coincidenza con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei.<sup>1</sup>

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Molto rara: Trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosi<sup>2</sup>.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Non comune: Reazioni di ipersensibilità, inclusi esantema cutaneo, orticaria, prurito, porpora e attacchi asmatici (a volte con ipotensione) (vedere paragrafo 4.4).

Rara: Sindrome del lupus eritematoso.

Molto rara: Reazione anafilattica, angioedema.

#### **Disturbi Psichiatrici**

Rara: Depressione, stato confusionale, allucinazioni, reazioni psicotiche.

#### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: Mal di testa (vedere paragrafo 4.4), sonnolenza, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiri, insonnia, irritabilità.

Non comune: Parestesia.

Rara: Meningite asettica<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.4), accidente cerebrovascolare.

#### **Patologie dell'occhio**

Comune: Disturbi visivi<sup>5</sup>.

Rara: Ambliopia.

#### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Rara: Tinnito, compromissione dell'udito.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Non comune: Broncospasmo, rinite.

### **Patologie cardiache**

Molto rara: Palpitazioni, insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4), infarto del miocardio, edema polmonare acuto, edema (vedere paragrafo 4.4).

### **Patologie vascolari**

Molto rara: Ipertensione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

### **Patologie gastrointestinali**

Molto comune: Disturbi gastrointestinali, quali pirosi, dispepsia, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, diarrea, stipsi.

Comune: Ulcere gastrointestinali, a volte con sanguinamento e perforazione (vedere paragrafo 4.4), perdita di sangue occulto che può portare ad anemia, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, colite, esacerbazione di malattie infiammatorie intestinali, complicazioni dei diverticoli del colon (perforazione, fistola).

Non comune: Gastrite.

Rara: Peggioramento di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Molto rara: Esofagite, pancreatite, restringimento intestinale.

### **Patologie epatobiliari**

Non Comune: Epatite, ittero, alterazione della funzionalità epatica.

Molto rara: Alterazione dei test di funzionalità epatica, epatite acuta, danno epatico<sup>4</sup> specialmente nell'uso a lungo termine, insufficienza epatica.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Comune: Eruzione cutanea.

Non comune: Prurito, porpora, reazione di fotosensibilità.

Molto rara: Gravi forme di reazioni cutanee (eritema multiforme, dermatite esfoliativa, reazioni bollose, incluse sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica, alopecia, fascite necrotizzante (vedere paragrafo 4.4). Gravi infezioni cutanee con complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante la varicella.

Non nota: Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG).

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Non nota: Rigidità muscolo scheletrica.

### **Patologie renali e urinarie**

Non comune: Sviluppo di edema, specialmente in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale <sup>6</sup>.

Rara: Insufficienza renale, danno del tessuto renale (necrosi papillare<sup>4</sup>), aumento della concentrazione sierica di acido urico.

Molto rara: ematuria

### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto rara: Disturbi mestruali.

### **Esami diagnostici**

Rara: Aumento dell'azoto ureico, delle transaminasi e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei

valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione del calcio sierico, aumento dell'acido urico.

<sup>1</sup> Ciò è probabilmente correlato al meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei. Se durante il trattamento con ibuprofene compaiono i segni di un'infezione o si nota il peggioramento di un'infezione, si raccomanda al paziente di rivolgersi senza indugi ad un medico. Si dovrà quindi valutare se vi è la necessità di una terapia antiinfettiva/antibiotica.

<sup>2</sup> I primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, stanchezza severa, lividi e sanguinamento inspiegabili. Queste discrasie ematiche possono comparire in particolare dopo l'uso a lungo termine di dosi elevate. Nella terapia a lungo termine, esami del sangue devono essere effettuati gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

<sup>3</sup> I primi sintomi sono: tensione nucale, cefalea, nausea, vomito, febbre, disorientamento o annebbiamento della coscienza. I pazienti con disordini autoimmuni (Lupus Eritematoso Sistemico, malattia mista del tessuto connettivo) sembrano essere predisposti (vedere paragrafo 4.4).

<sup>4</sup> In particolare nella terapia a lungo termine.

<sup>5</sup> Sono stati osservati disturbi reversibili dell'occhio, come ambliopia tossica, visione annebbiata e alterazioni della percezione dei colori. In caso di tali reazioni, l'ibuprofene deve essere sospeso.

<sup>6</sup> Possono verificarsi vari gradi di compromissione della funzionalità renale, in particolare con l'uso a lungo termine di dosi elevate. Un improvviso peggioramento della funzionalità renale può anche essere associato con una reazione generalizzata da ipersensibilità.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### **Tossicità**

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

### **Sintomi**

In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore. I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza. Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni (anche convulsioni miocloniche nei bambini), stordimento e perdita della coscienza.

Nell'avvelenamento grave può comparire prolungamento del tempo di protrombina/ INR probabilmente a causa dell'interferenza con le azioni dei fattori circolanti della coagulazione.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, cianosi, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia, tachicardia. Nei pazienti asmatici è possibile un'esacerbazione della condizione. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

### **Trattamento**

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita, deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei, Codice ATC: M01AE01.

#### Meccanismo d'azione

L'ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica.

Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico ed è 28-30 volte superiore a quella dell'acido acetilsalicilico.

L'ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi perifericamente.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

#### Effetti farmacodinamici

In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale, assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli sierici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rivelato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di 1 ora e mezzo e un massimo di tre ore.

### Eliminazione

L'escrezione è rapida e i livelli sierici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti ed il 20% sotto forma di farmaco come tale. Nell'animale, dal 16% al 38% della dose giornaliera viene escreto nelle feci e dal 38% al 70% nelle urine.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le prove tossicologiche su diverse specie animali, per diverse vie di assunzione, hanno dimostrato che ibuprofene è ben tollerato (la  $DL_{50}$  nel topo albino è di 800 mg/kg per os, mentre nel ratto sempre per os è di 1600 mg/kg).

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di mais, acido stearico, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, povidone, carmellosa sodica, gomma lacca, gomma arabica, titanio diossido, calcio solfato, saccarosio, cera carnauba.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche di ibuprofene verso altri composti.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC e alluminio.

#### Confezioni:

12 compresse rivestite da 200 mg.

24 compresse rivestite da 200 mg.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. – Via Cavour, 70 – 27035 Mede (PV)

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

12 compresse rivestite da 200 mg A.I.C. n. 023766025

24 compresse rivestite da 200 mg A.I.C. n. 023766037

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 1985

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**