

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALMINE 200 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

12 compresse rivestite da 200 mg

Ogni compressa contiene:

- *principio attivo*: ibuprofene 200 mg
- *eccipiente con effetto noto*: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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, preferibilmente a stomaco pieno.

Non superare la dose di 6 compresse rivestite al giorno. Non superare le dosi consigliate.

Dopo 2-3 giorni di trattamento senza risultati apprezzabili è necessario una valutazione clinica.

Popolazioni speciali

I pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Non somministrare al di sotto dei 12 anni, durante la gravidanza e l'allattamento.

Il farmaco è controindicato in caso di:

- ipersensibilità individuale accertata verso il principio attivo o verso altri antinfiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, ecc.) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- ulcera gastroduodenale attiva o altre gastropatie;

- insufficienza epatica o renale grave;
- 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);
- severa insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In caso di impiego prolungato è opportuno controllare periodicamente la funzionalità epatica, renale e quella ematica.

In pazienti asmatici il farmaco deve essere utilizzato con cautela, esortandoli a consultare il medico prima di assumere il medicinale. CALMINE deve altresì essere usato con cautela in soggetti con anamnesi di emorragie o ulcere gastrointestinali.

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

La somministrazione di CALMINE, dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

L'uso di CALMINE deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

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 gastrointestinali

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 CALMINE, 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).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento.

CALMINE deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici 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 (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per es. ≤ 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.

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

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). L'ibuprofene interferisce con gli anticoagulanti cumarinici poiché ne potenzia l'effetto farmacologico aumentando il tempo di protrombina, pertanto i pazienti sottoposti a trattamento con tali farmaci debbono consultare il medico prima di assumere il prodotto.

Antiipertensivi: l'ibuprofene può ridurre l'efficacia dei farmaci antiipertensivi poiché inibisce la sintesi delle prostaglandine I₂, E₂ e D₂ (la cui sintesi è stimolata dagli antiipertensivi) che inducono vasodilatazione e natriuresi.

Acido acetilsalicilico: la contemporanea somministrazione di ibuprofene e acido acetilsalicilico limita l'attività dell'ibuprofene poiché ne riduce le concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetil salicilico 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).

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).

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: 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 CALMINE in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. La combinazione deve essere quindi 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.

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.

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

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

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.

Il medicinale è controindicato durante l'allattamento e nei bambini al di sotto dei 12 anni.

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

CALMINE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Del tutto eccezionalmente con l'uso di ibuprofene, è stata riferita la comparsa di ulcere, alcune complicate con gastroenterragia.

Tali fenomeni regrediscono di norma con la sospensione del trattamento.

Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di CALMINE sono stati riportati: senso di peso epigastrico, dolori addominali, stipsi, 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.

Raramente, in alcuni pazienti sensibili, si sono verificati broncospasmo e trombocitopenia.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Si sono presentate anche reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

Talvolta si possono verificare eruzioni cutanee su base allergica (eritemi, prurito, orticaria).

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

Si deve invitare il paziente a comunicare qualsiasi effetto indesiderato diverso da quelli sopra indicati.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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

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: dolore addominale, nausea, vomito, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono: cefalea mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

In fase avanzata può comparire cianosi, pertanto è necessario ricorrere alla somministrazione di ossigeno.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidi.

Codice ATC: M01AE01.

Derivato dell'acido propionico ad attività analgesica, antiinfiammatoria ed antipiretica.

Esplica il proprio effetto farmacologico inibendo l'attività delle ciclossigenasi, l'enzima responsabile della conversione dell'acido arachidonico a prostaglandine, derivati coinvolti nella genesi del processo infiammatorio.

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. 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 trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'extrapolazione 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 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale viene assorbito dal tratto gastrointestinale; il picco plasmatico è raggiunto dopo 1-2 ore dall'ingestione.

Legame alle proteine plasmatiche: 99% circa, sembra però che l'ibuprofene occupi solo una frazione dei siti disponibili sulle sieroproteine.

Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 200-800 mg esiste una correlazione lineare tra la dose somministrata e la biodisponibilità del farmaco. A dosi superiori questa correlazione non viene più rispettata.

Viene distribuito lentamente, agli spazi sinoviali dove raggiunge concentrazioni elevate che permangono per un periodo di tempo superiore rispetto a quelle plasmatiche.

Sembra in grado di permeare la placenta, ma non sarebbe escreto nel latte materno.

Emivita plasmatica: 2 ore circa.

L'ibuprofene viene ampiamente biotrasformato dal fegato con formazione di 2 metaboliti: un derivato idrossilato ed uno carbossilato che vengono a loro volta coniugati con acido glucuronico ed escreti per via renale.

Entro 24 ore circa il 60% della dose somministrata compare nelle urine, il 25% come derivato idrossilato, il 35% come derivato carbossilato.

La presenza del cibo può ridurre la velocità di assorbimento, ma non modifica la quantità di farmaco assorbita, né la sua biodisponibilità che non viene influenzata nemmeno dalla contemporanea somministrazione di antiacidi contenenti alluminio o magnesio idrossido.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'ibuprofene, analogamente agli altri antinfiammatori non steroidei, è tossico per il tratto gastrointestinale.

Può indurre inoltre gravi alterazioni istopatologiche al rene con sviluppo di edema e necrosi papillare e compromettere la funzionalità epatica.

L'ibuprofene, vista l'analogia strutturale con altri antinfiammatori non steroidei, potrebbe interferire con lo sviluppo del sistema cardiovascolare del feto.

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, sodio carbossimetilamido, magnesio carbonato, polivinilpirrolidone, gomma arabica, polietilenglicole 6000, gomma lacca, silice precipitata, titanio biossido, talco, saccarosio, cera bianca, cera carnauba.

6.2 Incompatibilità

Non sono note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite contenute in blister alluminio/PVC opaco.

Astuccio da 12 compresse rivestite (1 blister).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.p.A. Italiana Laboratori BOUTY - Via Vanvitelli 4 - 20129 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 028279014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 1992

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco