

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibuprofene B. Braun Melsungen 600 mg soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 6 mg di ibuprofene.

Ogni flacone da 100 ml contiene 600 mg di ibuprofene.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni ml di soluzione contiene 9,15 mg di cloruro di sodio (3,60 mg di sodio).

Ogni flacone da 100 ml contiene 915 mg di cloruro di sodio (360 mg di sodio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione per infusione limpida e da incolore a colore giallo pallido, priva di particelle.

pH: 6,8-7,8

Osmolarità: 310-360 mOsm/L

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ibuprofene B. Braun Melsungen è usato negli adulti per il trattamento sintomatico a breve termine del dolore acuto moderato, quando la somministrazione per via endovenosa è giustificata clinicamente, quando altre vie di somministrazione non sono possibili.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

. Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la più bassa dose efficace per la più breve durata necessaria per controllare i sintomi (vedere il paragrafo 4.4).

L'uso deve essere limitato a situazioni dove la somministrazione orale è inappropriata. I pazienti devono passare al trattamento orale appena questo è possibile.

Questo prodotto medicinale è indicato solo per il trattamento acuto a breve termine e non deve essere usato per più di 3 giorni. Deve essere mantenuta un'idratazione adeguata del paziente per ridurre al minimo il rischio di possibili reazioni avverse a livello renale.

## **Adulti**

Una dose di 600 mg. Se giustificato da un punto di vista clinico, un'altra dose da 600 mg può essere somministrata dopo 6-8 ore secondo l'intensità della patologia e la risposta al trattamento. La dose totale giornaliera massima è di 1200 mg.

## **Pazienti anziani**

Come con tutti i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere prese precauzioni quando si trattano pazienti anziani, poiché sono generalmente più soggetti agli effetti avversi (vedere paragrafo 4.4 e 4.8), e hanno maggiore probabilità di avere disfunzioni renali, epatiche e cardiovascolari e di usare medicinali concomitanti. Specificamente, è raccomandato di somministrare la più bassa dose efficace per la più breve durata necessaria per controllare i sintomi per questa popolazione. Il trattamento deve essere riesaminato ad intervalli regolari e interrotto se non è osservato nessun beneficio o se si verifica intolleranza.

## **Insufficienza renale**

Devono essere prese precauzioni quando i FANS sono usati in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con compromissione renale lieve o moderata, la dose iniziale deve essere ridotta e mantenuta quanto più bassa possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzionalità renale deve essere monitorata. Questo medicinale è controindicato in pazienti con severa insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

## **Insufficienza epatica**

È necessario prendere precauzioni quando i FANS sono usati in questa popolazione, sebbene non siano state osservate differenze nel profilo farmacocinetico. I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono iniziare il trattamento con dosi ridotte, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile per la più breve durata necessaria ed essi devono essere attentamente monitorati. Questo medicinale è controindicato in pazienti con severa insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

## **Popolazione pediatrica**

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e adolescenti. L'uso di Ibuprofene B. Braun non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

## **Metodo di somministrazione**

Per uso endovenoso. Ibuprofene B. Braun Melsungen deve essere somministrato solo da operatori sanitari qualificati in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature appropriate (durante il trattamento).

La soluzione deve essere somministrata come infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, a altri FANS o a qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- Un'anamnesi di broncospasmo, asma, rinite, angioedema o orticaria associati all'assunzione di acido acetilsalicilico (ASA) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- Condizioni comprendenti un aumento della tendenza o sanguinamento attivo come trombocitopenia);
- Ulcera peptica/emorragia attiva o un'anamnesi di episodi ricorrenti (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento dimostrati);

- Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlati ad una precedente terapia con FANS;
- Sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo;
- Grave insufficienza epatica o renale;
- Severa insufficienza cardiaca (NYHA Classe IV);
- Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o assunzione insufficiente di liquidi).
- Gravidanza, nell'ultimo trimestre (vedere paragrafo 4.6).

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

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo usando la più bassa dose efficace per il più breve tempo necessario per controllare i sintomi (vedere il paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di Ibuprofene B. Braun Melsungen con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (coxib), deve essere evitato. .

La frequenza delle reazioni avverse ai FANS è aumentata nei pazienti anziani, specialmente il sanguinamento e la perforazione gastrointestinali, che possono essere letali (vedere paragrafo 4.8).

##### Rischi gastrointestinali:

Sanguinamento, ulcerazione o perforazione GI, che possono essere letali, sono stati riportati durante il trattamento con tutti i FANS, con o senza sintomi di avvertenza o una precedente anamnesi di gravi eventi GI.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione GI è più alto con l'aumento delle dosi di FANS, nei pazienti con un'anamnesi di ulcera, particolarmente se complicata con emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono cominciare il trattamento alla dose più bassa disponibile. Una terapia in combinazione con agenti protettori (ad e. misoprostol o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti, e anche per i pazienti che richiedono una bassa dose di acido acetilsalicilico (ASA) concomitante, o altri farmaci che aumentano probabilmente il rischio gastrointestinale (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

I pazienti con una storia di tossicità GI, particolarmente negli anziani, devono riportare qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente sanguinamento GI), in particolare negli stadi iniziali del trattamento.

Si deve raccomandare attenzione nei pazienti che ricevono medicazioni concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti anti-piastrinici (come acido acetilsalicilico, ASA) (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica sanguinamento o ulcerazione GI in pazienti che assumono Ibuprofene B. Braun, il trattamento deve essere terminato (vedere paragrafo 4.3).

I FANS devono essere somministrati con attenzione ai pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, malattia di Crohn), poiché queste condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

##### Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare a dose elevata (2400 mg/die) può essere associato con un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus). Nel complesso, gli studi epidemiologici non suggeriscono che ibuprofene a bassa dose (ad es. ≤ 1200 mg/die) sia associato con un maggiore rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione incontrollata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-III), malattia cardiaca ischemica confermata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene solo dopo un'attenta considerazione e le dosi elevate (2400 mg/die) devono essere evitate.

Un'attenta considerazione deve anche essere esercitata prima di iniziare un trattamento a lungo termine di pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), in particolare se sono richieste dosi elevate di ibuprofene (2400 mg/die).

#### Gravi reazioni cutanee:

Sono state segnalate molto raramente reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano più ad alto rischio nelle prime fasi della terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. E' stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Ibuprofene deve essere sospeso alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### Insufficienza epatica o renale

L'ibuprofene deve essere usato con attenzione nei pazienti con un'anamnesi di malattia epatica o renale e specialmente durante il trattamento simultaneo con diuretici, poiché l'inibizione delle prostaglandine può causare ritenzione di fluidi e compromissione della funzionalità renale. L'ibuprofene deve essere somministrato in questi pazienti, alla più bassa dose possibile, e la funzionalità renale del paziente deve essere monitorata con regolarità.

In caso di disidratazione, assicurare un'assunzione sufficiente di fluidi. Prestare particolare attenzione ai pazienti disidratati, per esempio a causa di diarrea, perché la disidratazione potrebbe essere un fattore scatenante per lo sviluppo di insufficienza renale.

L'uso regolare di analgesici, specialmente quando si combinano differenti sostanze analgesiche, può portare a danno renale, con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Il rischio è maggiore negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica e in coloro che assumono diuretici o ACE inibitori. Dopo aver interrotto la terapia con i FANS, la condizione pre-trattamento del paziente è generalmente ripristinata.

Come con altri FANS, l'ibuprofene può causare lievi aumenti transitori in alcuni parametri della funzionalità epatica, come anche aumenti significativi delle transaminasi. Se c'è un aumento significativo in questi parametri, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

#### Reazioni anafilattoidi:

Come pratica standard durante l'infusione endovenosa, è consigliato uno stretto monitoraggio del paziente, specialmente all'inizio dell'infusione, per rilevare eventuali reazioni anafilattiche causate dal principio attivo o dagli eccipienti.

Reazioni di ipersensibilità acuta severa (ad es. shock anafilattico) sono osservate molto raramente. Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità successiva alla somministrazione di Ibuprofene B. Braun, la terapia deve essere interrotta e deve essere stabilito un trattamento sintomatico. Le misure mediche necessarie, in linea con i sintomi, devono essere iniziate da personale specialistico.

#### Disturbi respiratori:

È richiesta attenzione se questo medicinale è somministrato a pazienti affetti da, o con anamnesi precedente di, asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche, poiché è stato riportato che i FANS provocano broncospasmo, orticaria o angioedema in tali pazienti.

### Effetti ematologici:

L'ibuprofene può inibire temporaneamente la funzionalità delle piastrine (aggregazione trombocitica), aumentando il tempo di sanguinamento e il rischio di emorragia.

L'ibuprofene deve essere usato solo con particolare attenzione nei pazienti che ricevono ASA per inibire l'aggregazione piastrinica (vedere i paragrafi 4.5 e 5.1).

I pazienti con disturbi della coagulazione o quelli che devono subire un intervento chirurgico) devono pertanto essere monitorati. È richiesta una vigilanza medica speciale per l'uso nei pazienti immediatamente dopo che hanno subito un intervento chirurgico importante.

Durante una somministrazione prolungata di ibuprofene, è richiesto un controllo regolare dei valori epatici, della funzionalità renale e delle conte ematiche.

L'ibuprofene deve essere usato solo dopo rigorosa valutazione del rapporto benefici/rischi nei pazienti con disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (ad es. porfiria intermittente acuta).

Attraverso il consumo concomitante di alcol, gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale, possono essere aumentati con l'uso dei FANS.

È richiesta attenzione nei pazienti con certe condizioni, che possono essere rese peggiori:

- In pazienti che reagiscono allergicamente ad altre sostanze, poiché esiste anche per essi un maggior rischio di reazioni di ipersensibilità con l'uso di questo medicinale.
- In pazienti che soffrono di febbre da fieno, polipi nasali o disturbi respiratori ostruttivi cronici, poiché esiste un maggior rischio per essi di reazioni allergiche. Queste si possono presentare come attacchi di asma (cosiddetta asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria.

### Meningite asettica:

Sono stati riportati alcuni casi di meningite asettica con l'uso di ibuprofene in pazienti con lupus eritematoso sistemico (SLE). Anche se si verifica con maggiore probabilità nei pazienti con SLE e malattie dei tessuti connettivi correlate, è stata anche riportata in alcuni pazienti che non hanno nessuna patologia cronica sottostante. Questo pertanto deve essere tenuto in considerazione quando si somministra questo trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Effetti oftalmologici:

Una visione sfocata o diminuita, scotoma e variazioni nella visione a colori sono stati riportati con ibuprofene orale. Interrompere l'ibuprofene se il paziente sviluppa tali problemi, e inviare il paziente per un esame oftalmologico che includa i campi visivi centrali e il test della visione a colori.

### Altri:

L'uso prolungato di antidolorifici può causare cefalea, che non deve essere trattata con dosi maggiori del medicinale.

Eccezionalmente, la varicella può causare gravi complicanze infettive cutanee e ai tessuti molli. A oggi, il ruolo contribuyente dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere assodato. Pertanto, è consigliabile evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

### Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

L'ibuprofene può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando l'ibuprofene è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliabile il

monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Interferenza con gli esami di laboratorio:

tempo di sanguinamento (può essere esteso per 1 giorno dopo l'interruzione della terapia)  
concentrazione di glucosio nel sangue (può diminuire)  
clearance della creatinina (può diminuire)  
ematocrito o emoglobina (possono diminuire)  
livelli ematici di azoto ureico, creatinina sierica e di potassio (possono aumentare)  
con test della funzionalità epatica: aumento dei valori delle transaminasi

**Precauzioni riguardanti gli eccipienti:**

Questo medicinale contiene 360 mg di sodio per flacone equivalente al 18,0% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

**4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Altri FANS, inclusi inibitori di COX-2 e salicilati:

Come risultato dell'effetto sinergico, la somministrazione concomitante di due o più FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali. La co-somministrazione di ibuprofene con altri FANS deve pertanto essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente consigliata a causa del potenziale aumento degli effetti avversi.

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto di acido acetilsalicilico a bassa dose sull'aggregazione piastrinica quando sono dosati in modo concomitante. Anche se ci sono incertezze riguardo all'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, la possibilità che un uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettore dell'acido acetilsalicilico a bassa dose non può essere escluso. Non è considerato probabile nessun effetto clinicamente rilevante per un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Litio:

La co-somministrazione di ibuprofene con prodotti medicinali contenenti litio può aumentare il livello di litio nel siero.

È necessario controllare il livello sierico di litio.

Glicosidi cardioattivi(Digossina):

I FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. È raccomandato il monitoraggio della digossina sierica.

Fenitoina:

I livelli plasmatici di fenitoina possono essere aumentati nel trattamento concomitante con ibuprofene e pertanto il rischio di tossicità può aumentare.

Farmaci antipertensivi (diuretici, ACE-inibitori, medicinali che bloccano i betarecettori e antagonisti dell'angiotensina-II):

I diuretici e gli ACE-inibitori possono aumentare la nefrotossicità dei FANS. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi, inclusi gli ACE-inibitori e i beta-bloccanti. In pazienti con funzionalità renale ridotta (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale ridotta), l'uso concomitante di un ACE-inibitore e di antagonisti dell'angiotensina-II con un

medicinale che inibisce la ciclo-ossigenasi può portare ad un'ulteriore compromissione della funzionalità renale, e portare ad insufficienza renale acuta. Questa situazione è generalmente reversibile. Tali combinazioni pertanto devono essere usate solo con attenzione, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere istruiti a bere liquidi sufficienti. La funzionalità renale deve essere controllata dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente da allora in poi.

La somministrazione concomitante di ibuprofene e ACE-inibitori può portare a iperkalemia.

#### Diuretici risparmiatori di potassio

L'uso concomitante può causare iperkaliemia (è raccomandato il controllo del potassio sierico).

#### Captopril

Studi sperimentali indicano che l'ibuprofene contrasta l'effetto di captopril di una maggiore escrezione di sodio.

#### Corticosteroidi:

Aumento del rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Agenti anti-piastrinici (ad es. clopidogrel e ticlopidina) e inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI):

Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). I FANS non devono essere combinati con ticlopidina a causa del rischio di un effetto additivo nell'inibizione della funzionalità piastrinica.

#### Metotrexato:

I FANS inibiscono la secrezione tubulare di metotrexato e possono verificarsi certe interazioni metaboliche che danno come risultato una minore clearance del metotrexato. La somministrazione di Ibuprofene entro 24 prima o dopo la somministrazione di metotrexato può portare a concentrazioni elevate di metotrexato e ad un aumento del suo effetto tossico. Pertanto, l'uso concomitante di FANS e di alte dosi di metotrexato deve essere evitato. Inoltre, è necessario prendere in considerazione il rischio potenziale di interazioni nel trattamento a bassa dose con metotrexato, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Nel trattamento combinato, la funzione renale deve essere monitorata.

#### Ciclosporina:

Il rischio di un danno renale da parte della ciclosporina è aumentato dalla somministrazione concomitante di alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei. Questo effetto non può essere tuttavia associato per una combinazione di ciclosporina e ibuprofene.

#### Anti-coagulanti:

I FANS possono potenziare l'effetto degli anti-coagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). In caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dello stato di coagulazione.

#### Solfoniluree:

I FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante delle solfoniluree. In caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio.

#### Tacrolimus:

Elevato rischio di nefrotossicità.

#### Zidovudina:

Esiste l'evidenza di un maggiore rischio di emartrosi ed ematomi in pazienti emofiliaci positivi all'HIV che ricevono un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene. Può esserci un aumento del rischio di ematosità durante l'uso concomitante di zidovudina e FANS.

#### Probenecid e solfinpirazone:

I medicinali contenenti probenecid e solfinpirazone possono ritardare l'escrezione dell'ibuprofene.

#### Antibiotici chinolonici:

Dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un maggior rischio di sviluppare convulsioni.

#### Inibitori di CYP2C9:

La somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori di CYP2C9 può aumentare l'esposizione a ibuprofene (substrato di CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori di CYP2C9), è stata mostrata una maggiore esposizione a S (+)-ibuprofene circa dell'80-100%. La riduzione della dose di ibuprofene deve essere presa in considerazione quando sono somministrati in modo concomitante potenti inibitori di CYP2C9, in particolare quando è somministrato ibuprofene ad alta dose con voriconazolo o fluconazolo.

#### Mifepristone:

Se i FANS sono usati entro 8-12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone, possono diminuire l'effetto del mifepristone.

#### Alcol

L'uso di ibuprofene in soggetti con consumo cronico di alcol (14-20 bevande alcoliche/settimana o più) deve essere evitato a causa di un maggiore aumento del rischio di effetti avversi GI significativi, incluso sanguinamento.

#### Amminoglicosidi:

I FANS possono diminuire l'escrezione degli amminoglicosidi e aumentare la loro tossicità

#### Estratti vegetali:

Il Ginkgo biloba può potenziare il rischio di sanguinamento con i FANS.

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

#### Gravidanza:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio-fetale. I dati dagli studi epidemiologici suggeriscono un maggiore rischio di aborto spontaneo e malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nella prima fase della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione gastrointestinale aumentava da meno dell'1% fino a circa 1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha come risultato una maggiore perdita pre- e post-impianto e una mortalità embrio-



fetale. Inoltre, maggiori incidenze di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, sono state riportate in animali a cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico (paragrafo 5.3).

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato a meno che chiaramente necessario. Se l'ibuprofene è usato da una donna che tenta di rimanere incinta, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta quanto più bassa, e la durata del trattamento quanto più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine:

- possono esporre il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale, che può progredire a insufficienza renale con oligoidramnios;
- può esporre la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:
  - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
  - inibizione delle contrazioni uterine con il risultato di un travaglio ritardato o prolungato.

Di conseguenza, l'uso di ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (Vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento

L'ibuprofene e i suoi metaboliti possono passare a basse concentrazioni nel latte materno. Ad oggi non sono noti effetti nocivi sui lattanti, per cui per un trattamento a breve termine con dosi basse l'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessario; si raccomanda tuttavia di interrompere l'allattamento quando si usano dosi più elevate di 1200 mg/die o per periodi più lunghi, a causa del potenziale di inibire la sintesi delle prostaglandine nel neonato.

#### Fertilità

L'uso di ibuprofene può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che cercano il concepimento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti di infertilità, deve essere presa in considerazione la sospensione dell'assunzione di ibuprofene

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

L'ibuprofene, con l'uso singolo o a breve termine, non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, il verificarsi di effetti indesiderati rilevanti come affaticamento e vertigini può compromettere la reattività, e la capacità di guidare un veicolo e/o usare macchinari può essere ridotta. Questo vale in particolare quando combinato con l'alcol.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti frequenze sono prese come base quando si valutano gli effetti indesiderati:

Molto comuni:  $\geq 1/10$

Comuni: da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Non comuni: da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Rari: da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Molto rari:  $< 1/10.000$

Non noti: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento GI, talvolta letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). In seguito alla somministrazione sono stati riportati nausea, vomito diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente, è stata osservata gastrite. In particolare, il rischio di sanguinamento gastrointestinale è dipendente dal dosaggio e dalla durata di uso.

Molto raramente sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni al sito di infusione, shock anafilattico) e gravi reazioni avverse cutanee come reazioni bollose incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme e alopecia.

È stata descritta l'esacerbazione delle infiammazioni correlate all'infezione (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) coincidenti con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei. Questo è possibilmente associato con il meccanismo di azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei.

Fotosensibilità, vasculite allergica e, in casi eccezionali, severe infezioni cutanee e complicanze dei tessuti molli possono verificarsi durante un'infezione da varicella (vedere paragrafo 4.4).

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione con il trattamento con FANS.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare a dose elevata (2400 mg/die) può essere associato con un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni ed infestazioni	Molto rari	È stata descritta l'esacerbazione delle infiammazioni correlate all'infezione (ad es. sviluppo della fascite necrotizzante) coincidenti con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei. Questo è possibilmente associato con il meccanismo di azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rari	Disturbi della formazione del sangue (anemia, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia). I primi sintomi sono: febbre, mal di gola, ferite superficiali della bocca, sintomi influenzali, affaticamento severo, sanguinamento del naso e della pelle.
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee e prurito, come anche attacchi di asma (possibilmente con calo di pressione).
	Molto rari	Lupus eritematoso sistemico, severe reazioni di ipersensibilità, edema del viso, gonfiore della lingua, gonfiore della laringe interna con costrizione delle vie aeree, difficoltà respiratoria, palpitazioni, ipotensione e shock pericoloso per la vita.
Disturbi psichiatrici	Non comuni	Ansia, assenza di riposo
	Rari	Reazioni psicotiche, nervosismo, irritabilità, confusione o disorientamento e depressione.
Disturbi del sistema nervoso	Molto comuni	Affaticamento o insonnia, cefalea, vertigini.
	Non comuni	Insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
	Molto rari	Meningite asettica (collo rigido, cefalea, nausea, vomito, febbre o confusione). I pazienti con disturbi autoimmuni (SLE, malattia del tessuto connettivo misto) sembrano essere predisposti.

Patologie dell'occhio	Non comuni	Disturbi visivi
	Rari	Ambliopia tossica reversibile
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	Comuni	Vertigini
	Non comuni	Tinnito
	Rari	Disturbi dell'udito
Patologie cardiache	Molto rari	Palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico.
Patologie vascolari	Molto rari	Ipertensione arteriosa.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto rari	Asma, broncospasma, dispnea e respirazione stertorosa.
Disturbi gastrointestinali	Molto comuni	Pirosi, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, diarrea, costipazione e lievi perdite di sangue gastrointestinali che possono causare anemia in casi eccezionali.
	Comuni	Ulcere gastrointestinali, potenzialmente con sanguinamento e perforazione. Stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn.
	Non comuni	Gastrite
	Rari	Stenosi esofagea, esacerbazione della malattia diverticolare, colite emorragica aspecifica. Se si verifica sanguinamento gastrointestinale, può causare anemia e ematemesi
	Molto rari	Esofagite, pancreatite, formazione di restringimenti intestinali diaframmatici
Patologie epatobiliari	Rari	Ittero, disfunzione epatica, danno epatico, in particolare nel trattamento a lungo termine epatite acuta
	Non noti	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni	Eruzione cutanea
	Non comuni	Orticaria, prurito, porpora (inclusa porpora allergica), eruzione cutanea.
	Molt rari	Reazioni bollose incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme, alopecia. Reazioni di fotosensibilità e vasculite allergica. In casi eccezionali, severe infezioni cutanee e complicanze dei tessuti molli nell'infezione da varicella (vedere anche Infezioni e infestazioni").
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) <u>Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)</u>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rari	Rigidità del collo

Patologie renali e urinarie	Non comuni	Ridotta escrezione urinaria e formazione di edemi, in particolare in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale, che può essere accompagnata da insufficienza renale acuta.
	Rari	Danno del tessuto renale (necrosi papillare), in particolare nel trattamento a lungo termine, aumento della concentrazione di acido urico sierico nel sangue.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Dolore e sensazione di bruciore nel sito di somministrazione.
	Non noti	Reazioni al sito di iniezione, come gonfiore, ematomi o sanguinamento.

#### 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

### Sintomi

Disturbi del sistema nervoso centrale includono cefalea, confusione, nistagmo, tinnito, vertigini, stordimento, incoscienza, convulsioni (soprattutto nei bambini) e atassia, come anche dolore addominale, nausea e vomito, possono verificarsi come sintomi di un sovradosaggio. Inoltre sono possibili sanguinamento gastrointestinale, come anche disturbi funzionali del fegato e dei reni. Possono inoltre esserci ipotensione, iperkaliemia, ipotermia, depressione respiratoria e cianosi.

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

### Trattamento

Il trattamento è sintomatico e non esiste un antidoto specifico.

Le possibilità terapeutiche per il trattamento dell'intossicazione sono dettate dall'estensione, dal livello e dai sintomi clinici secondo le pratiche comuni della terapia intensiva.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: *Farmaci antinfiammatori ed antireumatici non steroidei Derivati dell'acido propionico. Ibuprofene*

Codice ATC: *M01AE01*

Ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo che, in modelli convenzionali di infiammazione sperimentale su animali, ha dimostrato essere efficace, probabilmente attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene ha un effetto antipiretico, riduce

il dolore infiammatorio e il gonfiore. Inoltre, l'ibuprofene inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica indotta da ADP e collagene.

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto di acido acetilsalicilico a bassa dose sull'aggregazione piastrinica quando sono dosati in modo concomitante. Alcuni studi farmacodinamici mostrano che quando dosi singole di ibuprofene 400 mg sono state assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo un dosaggio di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Anche se ci sono incertezze riguardo all'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, la possibilità che un uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettore dell'acido acetilsalicilico a bassa dose non può essere escluso. Non è considerato probabile nessun effetto clinicamente rilevante per un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Ibuprofene B. Braun Melsungen è somministrato per via endovenosa, pertanto non c'è un processo di assorbimento e la biodisponibilità dell'ibuprofene è del 100%.

Dopo somministrazione endovenosa di ibuprofene nell'uomo, la concentrazione massima (C<sub>max</sub>) dell'enantiomero S (attivo) e dell'enantiomero R è raggiunta a circa 40 minuti, con una velocità di infusione di 30 minuti.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione stimato è da 0,11 a 0,21 l/kg.

Ibuprofene è legato estesamente alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

### Biotrasformazione

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi, e questi, insieme all'ibuprofene non metabolizzato, sono escreti dai reni come tali o come coniugati.

Dopo applicazione orale, l'ibuprofene è già parzialmente assorbito nello stomaco e poi completamente nell'intestino tenue. In seguito a metabolizzazione epatica (idrossilazione, carbossilazione), i metaboliti farmacologicamente attivi sono completamente eliminati, principalmente per via renale (90%), ma anche con la bile.

### Eliminazione

L'escrezione da parte dei reni è rapida e completa. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

### Linearità / non linearità

L'ibuprofene mostra linearità nell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo dopo una singola somministrazione di ibuprofene (in un intervallo di 200-800 mg).

### Relazioni farmacocinetiche / farmacodinamiche

Esiste una correlazione tra i livelli plasmatici di ibuprofene, le sue proprietà farmacodinamiche e il profilo di sicurezza complessivo. La farmacocinetica dell'ibuprofene è stereoselettiva dopo somministrazione endovenosa e orale.

Il meccanismo di azione e la farmacologia dell'ibuprofene endovenoso non differiscono dal meccanismo dell'ibuprofene orale.

### Insufficienza renale

Per pazienti con insufficienza renale lieve, sono stati riportati maggiore (S)-ibuprofene non legato, valori AUC più alti per (S)-ibuprofene e maggiori rapporti AUC enantiomerici (S/R), rispetto a controlli sani.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio finale che ricevono la dialisi la frazione libera media di ibuprofene era circa 3% rispetto a circa 1% in volontari sani. Una severa compromissione della funzionalità renale può dare come risultato l'accumulo di metaboliti dell'ibuprofene. Il significato di questo effetto è sconosciuto. I metaboliti possono essere rimossi mediante emodialisi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Insufficienza epatica

Nei pazienti cirrotici con compromissione epatica moderata (punteggio di Child Pugh 6-10) trattati con ibuprofene racemico, è stato osservato un prolungamento medio di 2 volte dell'emivita e il rapporto AUC enantiomerico (S/R) era significativamente basso rispetto ai controlli sani, suggerendo una compromissione dell'inversione metabolica di (R)-ibuprofene rispetto all'enantiomero S attivo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene in studi su animali si è mostrata principalmente sotto forma di lesioni e ulcere nel tratto gastrointestinale. Studi in vitro e in vivo non hanno fornito nessuna evidenza clinicamente rilevante del potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non è stata riscontrata nessuna evidenza di effetti cancerogeni dell'ibuprofene.

L'ibuprofene portava ad un'inibizione dell'ovulazione nei conigli e alla compromissione dell'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto, topo). Studi sperimentali su ratti e conigli hanno mostrato che l'ibuprofene attraversa la placenta. In seguito alla somministrazione di dosi maternotossiche, una maggiore incidenza di malformazioni (difetti del setto ventricolare) si è verificata nelle cucciolate di ratti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-arginina  
Cloruro di sodio  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'apertura.

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

Questo prodotto medicinale non richiede nessuna condizione speciale di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la prima apertura, vedere il paragrafo 6.3.

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

La confezione primaria è un contenitore in LPDE da 100 ml con Twincap in confezioni da 10 flaconi e da 20 flaconi da 100 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Questo prodotto medicinale è indicato per l'uso come dose singola, eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per assicurare che sia limpida e da incolore a giallo paglierino. Non deve essere usata se si osservano particelle.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen (Germania)

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045125010 – “600 mg soluzione per infusione” 10 flaconi in LDPE da 100 ML  
045125022 – “600 mg soluzione per infusione” 20 flaconi in LDPE da 100 ML

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

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