

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FENEXTRA "400 mg Compresse rivestite con film"  
FENEXTRA "200 mg Granulato per sospensione orale"  
FENEXTRA "300 mg Granulato per sospensione orale"  
FENEXTRA "400 mg Granulato per sospensione orale"

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Compresse rivestite con film

FENEXTRA "400 mg Compresse rivestite con film"  
Ogni compressa contiene 400 mg di dexibuprofene

#### Granulato per sospensione orale

FENEXTRA "200 mg Granulato per sospensione orale"  
Ogni bustina contiene 200 mg di dexibuprofene  
FENEXTRA "300 mg Granulato per sospensione orale"  
Ogni bustina contiene 300 mg di dexibuprofene  
FENEXTRA "400 mg Granulato per sospensione orale"  
Ogni bustina contiene 400 mg di dexibuprofene

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, granulato per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni Terapeutiche

- Trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione associati con l'osteoartrite.
- Trattamento sintomatico acuto del dolore durante il periodo mestruale (dismenorrea primaria).
- Trattamento sintomatico di altre forme del dolore lieve o moderato come il dolore muscoloscheletrico o il dolore dentale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio deve essere aggiustato in funzione della severità del disturbo e dei sintomi accusati dal paziente.

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).

Il dexibuprofene è disponibile in compresse rivestite con film ed in granulato per sospensione orale da 200 mg, 300 mg e 400 mg, allo scopo di individualizzare il trattamento.

La singola dose massima è di 400.

La massima dose giornaliera è di 1200 mg.

#### *Dolore Lieve Moderato*

La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg, suddivisa fino a 3 somministrazioni.

Per il trattamento del dolore lieve o moderato, si raccomanda una singola dose iniziale di 200 mg di dexibuprofene e dosi giornaliere di 600 mg.

Nei soggetti in corso di riacutizzazione o con sintomatologia acuta, la dose di dexibuprofene può essere temporaneamente aumentata sino a 1200 mg al giorno.

#### *Dismenorrea*

Per la dismenorrea viene raccomandata una dose giornaliera da 600 a 900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre somministrazioni (per esempio 200 mg tre volte al giorno, o 300 mg due o tre volte al giorno).

Non sono stati condotti studi sull'uso di dexibuprofene nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni): non sono stati stabiliti parametri di sicurezza ed efficacia e quindi non è consigliato l'uso in questa fascia di età.

Negli anziani si raccomanda di iniziare la terapia alla dose più bassa. La dose può essere aumentata fino a quella generalmente consigliata, solo dopo essersi accertati della buona tollerabilità generale.

Disfunzione epatica: Pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte e devono essere strettamente controllati. Dexibuprofene non va somministrato a pazienti con gravi disfunzioni epatiche. (vedi paragrafo 4.3.)

Disfunzione renale: Pazienti con disfunzione renale lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte. Dexibuprofene non va somministrato a pazienti con grave disfunzione renale (vedi paragrafo 4.3.).

#### Modo di somministrazione

FENEXTRA può essere assunto a stomaco pieno o vuoto (vedi paragrafo 5.2). In genere i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) vengono preferibilmente assunti dopo i pasti per ridurre l'irritazione gastrointestinale, particolarmente nel caso di impiego prolungato.

Tuttavia è prevedibile in alcuni pazienti una latenza nell'insorgenza dell'effetto terapeutico se il prodotto viene assunto con i pasti o immediatamente dopo i pasti.

*FENEXTRA "Granulato per sospensione orale"*: disperdere il contenuto della bustina in mezzo bicchiere d'acqua.

## 4.3

### **Controindicazioni**

Dexibuprofene non deve essere somministrato nei seguenti casi:

Pazienti con ipersensibilità al dexibuprofene, ad altri analgesici, antipiretici, a qualsiasi altro FANS o a qualsiasi eccipiente del prodotto.

Pazienti in cui sostanze con analogo meccanismo d'azione (per es. Aspirina o altri FANS) possono scatenare attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta o causare polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico.

Ulcera peptica grave o in fase attiva.

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).

Pazienti con morbo di Crohn attivo o con colite ulcerosa attiva.

Pazienti con insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).

Pazienti con grave disfunzione renale (VFG<30 ml/min).

Pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta.

Pazienti con diatesi emorragica ed altri disturbi della coagulazione o pazienti in trattamento con anticoagulanti.

Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

A partire dal terzo trimestre di gravidanza (vedi paragrafo 4.6).

Nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Fenextra 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 Fenextra 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.

L'uso di FENEXTRA deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (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 paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come altri FANS, ibuprofene può nascondere i sintomi di un'infezione.

Pazienti trattati per lungo tempo con dexibuprofene, devono essere controllati cautelativamente (funzionalità renale ed epatica, funzione ematica/conta dei globuli).

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

##### *Effetti gastrointestinali*

Si raccomanda particolare attenzione nel caso di soggetti predisposti agli effetti collaterali gastrointestinali dei FANS, come il dexibuprofene, quali: disturbi gastro-intestinali presenti, pregressa ulcera gastrica o duodenale e alcolismo.

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 (vedi paragrafo 4.8).

Questi soggetti devono essere strettamente controllati per disturbi del tratto digerente soprattutto emorragia gastrointestinale, durante il trattamento con dexibuprofene come con qualsiasi altro FANS.

##### *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 (vedi 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 della 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 (vedi 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.

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

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 (vedi paragrafo 4.5).

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

*Si deve tenere presente che gli effetti di seguito indicati, includono quelli riportati principalmente per l'ibuprofene racemo, anche se in alcuni casi gli effetti non sono stati ancora osservati con dexibuprofene.*

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici, e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

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 (p. es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per es.  $\leq 1200$  mg/die) siano associate ad un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi.

Sebbene vi siano pochi dati relativamente al rischio trombotico arterioso associato a dexibuprofene, è ragionevole presumere che il rischio associato alla somministrazione di dexibuprofene in dosi elevate (1200 mg/die) sarebbe comparabile a quello associato alla terapia con ibuprofene in dosi elevate (2400 mg/die).

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 dexibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (1200 mg/die).

Analoghe considerazioni devono essere effettuate anche prima di iniziare il trattamento a lungo termine per i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p. es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) soprattutto se sono necessarie dosi elevate (1200 mg/die) di dexibuprofene.

#### *Effetti renali/epatici*

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole.

Ibuprofene può causare ritenzione idrica e di sodio, potassio in pazienti che non hanno mai sofferto di disturbi renali a causa dei suoi effetti sulla perfusione renale. Ciò può causare edema o insufficienza cardiaca o ipertensione in pazienti predisposti.

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali.

In generale, l'uso abituale di analgesici, specialmente l'associazione di diversi analgesici, può comportare l'instaurarsi di lesioni renali con rischio di insufficienza renale (nefropatie da analgesici).

È stata riscontrata tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. La somministrazione di FANS in questi pazienti può comportare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale che può condurre velocemente a scompenso renale.

Nel trattamento di soggetti con scompenso cardiaco, ipertensione, malattie renali o epatiche e soprattutto nel caso di concomitante assunzione di diuretici, deve essere preso in considerazione il rischio di ritenzione di fluidi ed un peggioramento della funzionalità renale.

Se usato in questi soggetti, il dosaggio di dexibuprofene deve essere tenuto il più basso possibile e la funzionalità renale controllata regolarmente.

Come tutti i FANS, dexibuprofene può aumentare i valori ematici di azoto ureico e la creatinina. Come altri FANS, dexibuprofene può essere associato ad effetti collaterali renali che possono portare a nefriti glomerulari, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta (vedi paragrafi 4.2., 4.3. e 4.5).

Come tutti i FANS, dexibuprofene può causare un lieve aumento transitorio di alcuni parametri epatici ed anche incrementi significativi delle SGOT e SGPT. In caso di consistenti aumenti di questi parametri, la terapia deve essere sospesa (vedi paragrafi 4.2. e 4.3).

#### *Effetti ematologici*

Ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e ha dato evidenza di prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani. Pertanto, i pazienti con difetti della coagulazione o in terapia anticoagulante devono essere osservati attentamente.

#### *Effetti cutanei e di ipersensibilità*

Dexibuprofene deve essere somministrato solo con cautela ai soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico e da diverse malattie del tessuto connettivo, in quanto potrebbero essere predisposti a effetti collaterali renali e del SNC, indotti dai FANS.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale o malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Le reazioni di ipersensibilità possono presentarsi sotto forma di attacchi d'asma (il cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke o orticaria.

#### *Reazioni cutanee severe*

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 (vedi 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. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti dexibuprofene. FENEXTRA deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità, nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica.

Così come con altri FANS, possono comparire reazioni allergiche, ivi comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, anche senza precedente esposizione al farmaco.

Ai primi segni di reazione 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.

#### *Disturbi respiratori*

Cautela viene richiesta in soggetti con asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo, dal momento che i FANS, in tali soggetti, possono causare broncospasmo orticaria o angioedema (vedi paragrafo 4.3).

#### *Meningite asettica*

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene sono stati osservati i sintomi di meningite asettica. Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

#### *Altri effetti*

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

Il consumo di alcol deve essere evitato in quanto può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, soprattutto se colpisce il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

L'ibuprofene può mascherare i segni o sintomi di infezione (febbre, dolore e gonfiore).

Nel corso di uso prolungato di analgesici ad alte dosi, al di fuori delle indicazioni, si può manifestare cefalea che non va trattata aumentando le dosi del farmaco in questione. Deve pertanto essere evitata l'associazione con ibuprofene racemo o con altri FANS (inclusi i prodotti di automedicazione).

L'uso di dexibuprofene, così come qualunque altro farmaco che inibisce la ciclossigenasi / sintesi di prostaglandine, può alterare la fertilità in modo reversibile e quindi non è raccomandato in donne che cerchino di concepire. In donne che abbiano difficoltà nel concepimento o che stiano facendo esami sull'infertilità, si deve valutare la possibilità di sospendere il trattamento con FENEXTRA.

Dati da studi preclinici indicano che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica determinata da acido acetilsalicilico somministrato a basse dosi può risultare alterata dalla somministrazione concomitante di ibuprofene; questa interazione potrebbe ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare. Pertanto nel caso di somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a basse dosi, si deve prestare particolare attenzione se la durata del trattamento eccede il breve termine.

## 4.5

### Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'informazione di questa sezione è basata sulla precedente esperienza con l'ibuprofene racemo e con altri FANS. In genere i FANS devono essere usati con cautela se somministrati in concomitanza con altri farmaci che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento gastro-intestinale o di riduzione della funzionalità renale.

*Non è raccomandato l'uso contemporaneo con le sostanze elencate di seguito.*

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

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi paragrafo 4.4) o l'eparina. In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

Metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o maggiori: la somministrazione di FANS e metotrexato entro le 24 ore, può comportare l'incremento dei livelli ematici di metotrexato tramite un decremento della clearance renale del metotrexato con potenziale incremento della tossicità del metotrexato. Quindi, nei pazienti trattati con alte dosi di metotrexato, si deve evitare la somministrazione di dexibuprofene (vedi paragrafo 4.4).

Metotrexato a dosi più basse di 15 mg/settimana: E' stato riportato che l'ibuprofene aumenta i livelli di metotrexato. Se si usa il dexibuprofene in combinazione con basse dosi di metotrexato, si devono effettuare attenti controlli ematologici particolarmente nelle prime settimane di co-trattamento. Si deve accentuare la sorveglianza in presenza anche solo di una lieve disfunzione renale, in particolare negli anziani, e la funzionalità renale deve essere controllata per prevenire eventuali riduzioni della clearance del metotrexato.

Moclobemide: aumenta l'effetto di ibuprofene.

Fenitoina e Litio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparazioni di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici e possibile raggiungimento della soglia tossica. La combinazione è sconsigliata (vedi paragrafo 4.4). Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria, si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.

Acido acetilsalicilico: la contemporanea somministrazione di dexibuprofene 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 in concomitanza. 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). Non essendovi dati disponibili per dexibuprofene, è ragionevole presumere che un'interazione simile possa esistere tra

dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) (che è l'enantiomero farmacologicamente attivo di ibuprofene) e acido acetilsalicilico a basse dosi.

E' comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della COX-2, altri FANS e salicilati (acido acetilsalicilico a dosi superiori a quelle utilizzate per il trattamento antitrombotico, circa 100 mg/die): l'uso contemporaneo con altri FANS deve essere evitato, dal momento che la somministrazione simultanea di differenti FANS può incrementare il rischio di ulcere gastro-intestinali e di emorragie.

Antiipertensivi, diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono diminuire l'efficacia dei beta-bloccanti, forse a causa dell'inibizione della formazione di prostaglandine vasodilatatorie.-

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.

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, determinando una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono FENEXTRA 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 e nei periodi successivi.

Aminoglicosidi: i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi aumentandone la tossicità.

Ciclosporina e tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità, dovuto alla riduzione della sintesi prostaglandinica nei reni. Durante il trattamento contemporaneo, la funzionalità renale deve essere strettamente controllata, in particolare negli anziani.

Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glicosidi sierici.

Colestiramina: la concomitante somministrazione di ibuprofene e colestiramina può ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Comunque la rilevanza clinica di tale interazione non è nota.

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

Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, il loro utilizzo dopo la somministrazione di mifepristone può determinare una riduzione dell'effetto del mifepristone. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS e prostaglandine nello stesso giorno non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

Sulfaniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree. Nel caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.

Tacrolimus: la co-somministrazione di FANS e tacrolimus può determinare un aumento del rischio di nefrotossicità.

Zidovudina: ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematosi e di ematoma in pazienti emofilici HIV positivi in contemporaneo trattamento con Zidovudina ed altri FANS. Si raccomanda un esame ematologico 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Ritonavir: può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei FANS.

Probenecid: può rallentare l'escrezione di ibuprofene con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene.

Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene (substrato del CYP2C9) determinando un aumento dell'esposizione all'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), si è osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in

considerazione la riduzione della dose di ibuprofene nei casi di co-somministrazione con inibitori del CYP2C9.

Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifylline): possono potenziare gli effetti collaterali gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcera.

Baclofene: elevata tossicità del baclofene.

Farmaci che aumentano i livelli plasmatici di potassio: Così come per gli altri FANS, l'uso concomitante con farmaci che aumentino i livelli plasmatici di potassio, quali i diuretici risparmiatori di potassio, gli ACE inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, i farmaci immunosoppressori come ciclosporina e tacrolimus, trimetoprim, eparina, ecc. può essere associato con aumentati livelli plasmatici di potassio; il livello plasmatico di potassio dovrebbe quindi essere controllato.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/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.

A partire dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di FENEXTRA può 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, FENEXTRA non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se FENEXTRA 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 a FENEXTRA per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio prenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con FENEXTRA deve essere interrotto.

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

il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura 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, FENEXTRA è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento: l'ibuprofene presenta un trascurabile passaggio nel latte materno.

L'allattamento è possibile con dexibuprofene, se il dosaggio utilizzato è basso ed il periodo di trattamento è breve.

#### Fertilità

L'uso di Ibuprofene può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

Durante il trattamento con dexibuprofene la capacità di reazione del paziente può essere ridotta quando vertigini o stanchezza appaiono come effetti collaterali. Questo deve essere preso in considerazione quando è richiesto un particolare stato di allerta, per esempio quando si guida o quando si utilizzano macchine. Per un uso singolo o di breve periodo di dexibuprofene non sono necessarie precauzioni particolari.

### 4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza clinica ha mostrato che il rischio di effetti indesiderati indotti dal dexibuprofene è paragonabile a quelli dell'ibuprofene racemo.

I più frequenti effetti collaterali sono di natura gastrointestinale. Si deve tenere presente che gli effetti collaterali di seguito indicati, includono quelli riportati principalmente per l'ibuprofene racemo anche se in alcuni casi l'effetto collaterale o non è stato ancora osservato con dexibuprofene o non è stato ancora riportato con la frequenza descritta.

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi (utilizzando la terminologia MedDRA) e per frequenza secondo la seguente scala convenzionale:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

#### **Patologie gastrointestinali**

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Possono verificarsi: ulcera peptica, perforazione gastrointestinale o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di FENEXTRA sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, dolore epigastrico, pirosi gastrica, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, colite aggravata e morbo di Crohn aggravato (vedi paragrafo 4.4).

Non comune: gastrite.

Molto raro pancreatite.

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

In seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere in:

- a) reazione allergica non-specifica e raramente anafilassi;
- b) reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea (effetti indesiderati non comuni);
- c) diversi disturbi:

- comuni: disturbi a carico della cute, quali eruzione cutanea (di vario tipo);
- non comuni: prurito, orticaria, porpora (inclusa porpora allergica), angioedema;
- molto rari: dermatite esfoliativa e dermatite bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica epidermica ed eritema multiforme) e vasculite da ipersensibilità.

Inoltre è stata riportata raramente anche la sindrome lupus eritematoso. Altri sintomi delle reazioni di ipersensibilità al dexibuprofene potrebbero comprendere febbre, dolore addominale, emicrania, nausea e vomito, danno epatico, gonfiore del viso e della lingua, edema della laringe, tachicardia, ipotensione, shock e persino meningite asettica. Nella maggior parte dei casi in cui è stata riportata la meningite asettica con l'ibuprofene, alcune forme sottostanti di malattie autoimmuni (come lupus eritematoso o altre malattie del collagene) erano presenti come fattore di rischio.

#### **Patologie cardiache e vascolari**

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 (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Sebbene vi siano pochi dati relativamente al rischio trombotico arterioso associato a dexibuprofene, è ragionevole presumere che il rischio associato alla somministrazione di dexibuprofene in dosi elevate (1200 mg/die) sarebbe comparabile a quello associato alla terapia con ibuprofene in dosi elevate (2400 mg/die).

Molto rari: palpitazioni, insufficienza cardiaca\*, infarto miocardico, ipertensione.

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

Rari: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica o anemia emolitica.

#### **Disturbi psichiatrici**

Non comuni: insonnia, ansia, irrequietezza.

Rari: depressione, stato confusionale, allucinazione, psicosi acuta, agitazione, irritabilità, disorientamento.

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

Comune: sonnolenza, cefalea, capogiro.

Raro: neurite ottica.

#### **Esami diagnostici**

Tempo di sanguinamento prolungato.

#### **Infezioni ed infestazioni**

Rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disordini autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico e connettivite mista) con sintomi di rigidità nucale, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4).

È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni infezione-correlate (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante).

Non comuni: rinite.

Raro: meningite asettica (vedi reazioni di ipersensibilità).

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

Non comuni: broncospasmo, dispnea, apnea.

Molto rari: edema polmonare acuto.

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

Non comuni: disturbo visivo.

Rari: alterazione oculare, neuropatia ottica tossica, ambliopia

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

Comune: vertigine.

Non comuni: udito compromesso, tinnitus.

### **Patologie epatobiliari**

Non comuni: epatite e ittero, funzione epatica anormale.

Molto rari: insufficienza epatica.

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

Eruzione bollosa, inclusi sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), reazioni di fotosensibilità (non comune).

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS). La frequenza di tale evento avverso non è nota.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) (non nota).

In casi eccezionali, gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella (vedere "Infezioni ed infestazioni").

### **Patologie renali e urinarie**

Non comuni: danno renale e nefropatia tossica (in varie forme), incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale.

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Comune: stanchezza, affaticamento\*, malessere.

Rari: edema\*.

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

### 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

Il dexibuprofene ha una bassa tossicità acuta.

Alcuni soggetti sono sopravvissuti ad una singola dose di 54 g di ibuprofene racemo. La maggior parte dei casi di sovradosaggio sono stati riportati come asintomatici. Il rischio di sintomi si evidenzia a dosi >80-100 mg/kg di ibuprofene racemo.

Sintomi

I primi sintomi di solito si presentano nelle prime 4 ore.

I sintomi lievi più comuni sono: dolori addominali, nausea, vomito, letargia, sonnolenza, cefalea, nistagmo, tinnito e atassia.

Raramente sono stati osservati sintomi moderati o gravi che includono sanguinamento gastrointestinale, ipotensione, ipotermia, acidosi metabolica, crisi epilettiformi, funzionalità renale ridotta, coma, sindrome da Distress respiratorio dell'adulto ed episodi transitori di apnea (nei bambini più piccoli a seguito di ingestione di alte dosi), diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

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

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e non c'è un antidoto specifico.

Quantità che potrebbero rimanere asintomatiche (meno di 50 mg/kg di dexibuprofene) possono essere diluite con acqua per minimizzare il disturbo gastrointestinale. In caso di ingestione di significative quantità deve essere somministrato carbone vegetale. Lo svuotamento dello stomaco per emesi può essere effettuato solo se la procedura viene effettuata entro 60 minuti dall'ingestione. La lavanda gastrica non deve essere presa in considerazione a meno che il soggetto non abbia ingerito una dose di farmaco che ne minacci la vita e che la procedura possa essere effettuata entro 60 minuti dall'ingestione. Poiché il dexibuprofene si lega fortemente alle proteine plasmatiche è probabilmente inutile la diuresi forzata, l'emodialisi o l'emoperfusione.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe terapeutica: Prodotti antiinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE14

Il dexibuprofene o S (+) – ibuprofene è l'enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene racemo.

L'ibuprofene racemo è una sostanza non steroidea con attività antiinfiammatoria ed analgesica. Il suo meccanismo di azione è riconducibile all'inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci sono somministrati in concomitanza. 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'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 4.5). Non essendovi dati disponibili per dexibuprofene, è ragionevole presumere che un'interazione simile possa esistere tra dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) (l'enantiomero farmacologicamente attivo di ibuprofene) e acido acetilsalicilico a basse dosi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il dexibuprofene è assorbito principalmente nell'intestino tenue. Dopo la trasformazione metabolica nel fegato (idrossilazione, carbossilazione), i metaboliti farmacologicamente inattivi sono completamente escreti principalmente dai reni (90%), ma anche nella bile. L'emivita di eliminazione è di 1,8-3,5 ore. Il legame proteico plasmatico è circa del 99%.

I livelli plasmatici più elevati vengono raggiunti dopo circa due ore dalla somministrazione orale. La somministrazione di dexibuprofene con il cibo ne ritarda il tempo di raggiungimento delle concentrazioni ematiche più elevate (da 2,1 ore a digiuno a 2,8 ore a stomaco pieno) e riduce le concentrazioni ematiche più alte (da 20,6 a 18,1 ng/ml, privo di rilevanza clinica), ma non ha alcun effetto sulla quantità assorbita.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi paralleli di tossicità dopo somministrazione singola e a dosi ripetute, di tossicità riproduttiva e di mutagenesi, hanno dimostrato che il profilo tossicologico del dexibuprofene è paragonabile a quello dell'ibuprofene racemo.

Negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale.

L'ibuprofene racemico inibisce l'ovulazione nel coniglio e ha compromesso l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). La somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso l'ibuprofene (principalmente a dosi superiori a quelle terapeutiche), ad animali gravidi, ha determinato un

aumento delle perdite pre- e post impianto, mortalità embrio-fetale e aumentata incidenza di malformazioni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*FENEXTRA Compresse rivestite con film*

Cellulosa microcristallina, Sodio amido glicolato, Silice colloidale anidra, Talco, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Idrossipropilcellulosa, Titanio diossido (E171).

*FENEXTRA Granulato per sospensione orale*

Sodio laurilsolfato, Sodio saccharinato, Metilcellulosa, Mannitolo, Giallo (E110), Acido citrico, Aroma arancia.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

“Compresse rivestite con film”:

A confezionamento integro: 2 anni

“Granulato per sospensione orale”:

A confezionamento integro: 3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Compresse rivestite con film:*

Blister in accoppiato Al/PVC/PVDC bianco opaco.

Confezione da 30 compresse in blister.

*Granulato per sospensione orale:*

Buste monouso termosaldate in carta/alluminio/politene.

Confezione da 12 (solo 200 mg) e 30 bustine.

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

*Nessuna istruzione particolare*

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

Bruno Farmaceutici S.p.A., Via delle Ande n. 15 – 00144 Roma (RM)

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FENEXTRA “400 mg Compresse rivestite con film”, 30 compresse

AIC n.: 035512045

FENEXTRA “300 mg Granulato per sospensione orale”, 30 bustine

AIC n.: 035512072

FENEXTRA “400 mg Granulato per sospensione orale”, 30 bustine

AIC n.: 035512084

FENEXTRA “200 mg Granulato per sospensione orale”, 12 bustine

AIC n.: 035512108

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2007

Data ultimo rinnovo più recente: 22 novembre 2012

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco