

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibuprofene Teva 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di ibuprofene.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa oblunga, biconvessa, di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come antireumatico in:

- osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omerale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti, fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva, artrite reumatoide, morbo di Still.

Come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

- nella traumatologia accidentale e sportiva;
- nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;
- in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;
- in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;
- in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;
- in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;
- in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento. La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

La dose di ibuprofene dipende dall'età e dal peso corporeo del paziente.

In reumatologia, per migliorare la rigidità mattutina, la prima dose orale viene somministrata al risveglio del paziente; le dosi successive possono essere assunte ai pasti.

Adulti:

La dose abituale è 600 mg da 1 a 3 volte al giorno. La dose massima giornaliera non deve superare 1.800 mg. In alcuni pazienti possono essere efficaci dosi di mantenimento di 600 mg-1200 mg al giorno. In caso di patologie acute e gravi, la dose può essere aumentata a un massimo di 2.400 mg,

suddivisa in 3 o 4 dosi.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Ibuprofene Teva nei bambini al di sotto dei 12 anni non è stata ancora stabilita e pertanto è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Adolescenti di età superiore a 12 anni (>40 kg):

Per i pazienti di questa fascia d'età e gruppo di peso corporeo esistono altre forme di dosaggio che potrebbero essere più adatte per ottenere la posologia richiesta.

Anziani

I FANS devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani che sono più soggetti a eventi avversi e sono maggiormente a rischio di emorragia, ulcera o perforazione gastrointestinale potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento è considerato necessario, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati. Il trattamento deve essere rivalutato a intervalli regolari e sospeso se non si osserva alcun beneficio o se si sviluppa intolleranza.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità renale, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile per il periodo più breve necessario a controllare i sintomi; la funzionalità renale deve essere monitorata. (Per i pazienti con grave insufficienza renale, vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità epatica, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile per il periodo più breve necessario a controllare i sintomi; la funzionalità epatica deve essere monitorata. (Per i pazienti con grave insufficienza epatica, vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Deglutire la compressa con un bicchiere d'acqua durante o dopo i pasti.

Per evitare fastidio orale ed irritazione della gola le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate, rotte o succhiate.

4.3 Controindicazioni

Ibuprofene Teva è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- reazioni di ipersensibilità precedenti (ad es. asma, rinite, poliposi nasale, orticaria o angioedema) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS);
- anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, in correlazione a terapia precedente con FANS;
- ulcera peptica/emorragia attiva o anamnesi di ricorrenza della condizione (due o più episodi distinti comprovati di ulcerazione o sanguinamento);
- condizioni cliniche che comportino un aumento della tendenza al sanguinamento;
- grave insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min);
- insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA) o coronaropatia;
- terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- disidratazione significativa (causata da vomito, diarrea o assunzione insufficiente di liquidi);
- sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo;
- disematopoiesi di origine non nota;
- bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Deve essere evitato l'uso di Ibuprofene Teva in concomitanza con FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (Cox 2), a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti asmatici devono consultare il medico prima di assumere l'ibuprofene (vedere di seguito).

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo impiegando la dose efficace più bassa, per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati di seguito). I pazienti trattati con FANS a lungo termine devono essere posti sotto regolare sorveglianza medica per monitorare gli eventi avversi.

Nelle condizioni riportate di seguito, Ibuprofene Teva deve essere somministrato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio:

- Lupus eritematoso sistemico (LES) o altre malattie autoimmuni (nei pazienti con Lupus eritematoso sistemico e malattia del tessuto connettivo mista può esserci un aumento del rischio di meningite asettica);
- disturbo congenito del metabolismo della porfirina (ovvero porfiria intermittente acuta);
- primo e secondo trimestre di gravidanza;
- allattamento.

Nei seguenti casi occorre prestare particolare cautela:

- patologie gastrointestinali, comprese malattie infiammatorie intestinali croniche (colite ulcerosa, morbo di Crohn);
 - insufficienza cardiaca e ipertensione;
 - funzionalità renale ridotta;
 - disfunzione epatica;
 - disturbo dell'ematopoiesi;
 - difetti della coagulazione del sangue;
 - allergie, febbre da fieno, gonfiore cronico della mucosa nasale, delle adenoidi, malattia ostruttiva cronica delle vie respiratorie o asma bronchiale;
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibuprofene Teva 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 Ibuprofene Teva 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.

Sanguinamento, ulcerazione e perforazione gastrointestinale

Con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante il trattamento, è stato segnalato sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, anche letale, con o senza sintomi premonitori o anamnesi remota di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è maggiore con dosi di FANS più elevate, nei pazienti con anamnesi di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose minima disponibile.

Per questi pazienti ed anche per i pazienti che richiedono la somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a bassa dose o altri medicinali che potrebbero aumentare il rischio gastrointestinale, occorre prendere in considerazione la terapia di associazione con farmaci gastroprotettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

I pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale insolito (in particolare sanguinamento gastrointestinale) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento.

Occorre prestare cautela nei pazienti trattati con farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin o eparina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antiipiastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si sviluppa sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con Ibuprofene Teva, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di malattie gastrointestinali (ad esempio colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché la patologia può essere aggravata (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Anziani

Gli anziani mostrano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere anche fatali (vedere paragrafo 4.2).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione, insufficienza cardiaca e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, sono necessari un monitoraggio e una consultazione appropriati perché in associazione alla terapia con FANS sono stati segnalati ritenzione idrica, ipertensione 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 (2.400 mg/die) può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto miocardico o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. \leq 1.200 mg/die) siano associate a 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 solo dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2.400 mg/die). Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare il trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2.400 mg/die) di ibuprofene.

Reazioni cutanee severe

Molto raramente sono state segnalate reazioni cutanee gravi, alcune letali, 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 essere maggiormente a rischio di queste reazioni nelle prime fasi della terapia perché l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi nel primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Ibuprofene Teva deve essere sospeso alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesione delle mucose o qualsiasi segno di ipersensibilità, nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica. Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Attualmente, il ruolo dei FANS sul peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

Effetti renali

A causa del suo effetto sulla perfusione renale, l'ibuprofene può provocare ritenzione di sodio, potassio e liquidi in pazienti che non hanno mai sofferto in precedenza di disturbi renali. Questo può causare edema o anche determinare insufficienza cardiaca o ipertensione nei pazienti predisposti.

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole. Come con altri FANS, la somministrazione prolungata di ibuprofene agli animali ha determinato necrosi papillare renale e altre alterazioni patologiche del rene. Nell'uomo, sono stati segnalati casi di nefrite interstiziale acuta con ematuria, proteinuria e talvolta sindrome nefrotica. In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi

attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti, con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Sono stati osservati anche casi di tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine rivestono un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale che può condurre velocemente a uno scompenso renale. I pazienti che presentano il massimo rischio di sviluppo di questa reazione sono quelli con disfunzione renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, che assumono diuretici e ACE inibitori e gli anziani. La sospensione del trattamento con FANS solitamente è seguita dal recupero dello stato di pre-trattamento.

In caso di impiego prolungato sorvegliare la funzionalità renale, particolarmente in caso di Lupus eritematoso diffuso.

Nei bambini e negli adolescenti disidratati, così come negli anziani, esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

Reazioni di ipersensibilità

Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. 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, malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.8). Le reazioni di ipersensibilità possono presentarsi sotto forma di attacchi d'asma (il cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke o orticaria. Reazioni di ipersensibilità gravi (ad esempio shock anafilattico) sono state osservate raramente. 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

Ibuprofene Teva deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo, orticaria o angioedema. Lo stesso dicasi per quei soggetti che hanno manifestato broncospasmo dopo l'impiego di acido acetilsalicilico o altri FANS.

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta poiché l'utilizzo di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale. L'abituale utilizzo concomitante di diversi antidolorifici può ulteriormente aumentare tale rischio. Nei pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta è opportuno ricorrere alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di trattamento ed al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti ematologici

L'ibuprofene può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani. Pertanto, i pazienti con difetti di coagulazione o in terapia anticoagulante devono essere posti sotto attenta sorveglianza.

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene, sono stati osservati casi con sintomi di meningite asettica, quali irrigidimento del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento. 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).

Altre precauzioni

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

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per il mal di testa può peggiorarne i sintomi. Se si verifica o si sospetta questa situazione deve essere consultato il medico e il trattamento deve essere sospeso. La diagnosi di cefalea da abuso di medicinali (medication overuse headache -MOH) deve essere sospettata in pazienti che manifestano mal di testa frequenti o giornalieri nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per il mal di testa

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare l'uso in associazione di sostanze analgesiche diverse, può causare danno renale permanente e rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

In caso di trattamento a lungo termine con ibuprofene, è necessario un monitoraggio periodico della funzionalità epatica e renale, nonché dell'emocromo, in particolare nei pazienti ad alto rischio.

Occorre evitare il consumo di alcol e di altri FANS, che potrebbe intensificare gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare se a carico del tratto gastrointestinale o del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con ibuprofene devono segnalare al medico i segni o i sintomi di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale, vista offuscata o altri sintomi a carico degli occhi, eruzione cutanea, aumento di peso o edema.

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.

L'uso di Ibuprofene Teva, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

Eccipienti

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Occorre evitare l'uso concomitante di ibuprofene con le seguenti sostanze:

Acido acetilsalicilico, inibitori della COX-2 e altri FANS: queste sostanze possono far aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati. Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). È 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).

Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin o eparina (vedere paragrafo 4.4). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

Ticlopidina: i FANS non devono essere associati alla ticlopidina a causa del rischio di effetto aggiuntivo sull'inibizione della funzionalità piastrinica.

Metotrexato: i FANS inibiscono la secrezione tubulare del metotrexato e possono verificarsi determinate interazioni metaboliche che determinano una riduzione della clearance del metotrexato e aumento del rischio di tossicità. La somministrazione di Ibuprofene Teva 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può determinare una concentrazione elevata del metotrexato e un aumento dei suoi effetti tossici. Pertanto, occorre evitare l'uso concomitante di FANS e dosi elevate di metotrexato. Inoltre, occorre tenere in considerazione il rischio potenziale di interazioni nel trattamento a bassa dose di metotrexato, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Nel trattamento di associazione occorre monitorare la funzionalità renale.

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto solo con cautela in associazione con le seguenti sostanze:

Moclobemide: potenzia l'effetto dell'ibuprofene.

Fenitoina, litio: la somministrazione concomitante di Ibuprofene Teva con preparati contenenti fenitoina o litio può aumentare il livello sierico di questi medicinali con possibile raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria è necessario controllare il livello sierico del litio e si raccomanda di controllare il livello sierico della fenitoina, allo scopo di adattare la posologia durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.

Glicosidi cardiaci (es. digossina): i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio del livello sierico dei glicosidi cardiaci (es. digossina).

Diuretici e antipertensivi: i diuretici e gli ACE inibitori possono aumentare la nefrotossicità dei FANS. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi, compresi gli ACE inibitori e i beta bloccanti. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con ridotta funzionalità renale), l'uso concomitante di un ACE inibitore, di un beta-bloccante o di un antagonista dell'angiotensina II con un medicinale che inibisce la cicloossigenasi può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, in genere reversibile. Quindi, tale associazione deve essere usata solo con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio periodico della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e nei periodi successivi.

La somministrazione concomitante di Ibuprofene Teva e di diuretici risparmiatori di potassio o ACE inibitori può causare iperkaliemia. È necessario un attento monitoraggio dei livelli di potassio.

Captopril: studi sperimentali indicano che l'ibuprofene contrasta l'effetto di aumento dell'escrezione di sodio determinato dal captopril.

Aminoglicosidi: i FANS possono rallentare l'eliminazione degli aminoglicosidi e aumentarne la tossicità.

Agenti antiaggreganti (es. clopidogrel e ticlopidina) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina: il rischio di danno renale determinato dalla ciclosporina viene aumentato dalla somministrazione concomitante di determinati FANS. Questo effetto non può essere escluso neanche per l'associazione di ciclosporina e ibuprofene.

Colestiramina: il trattamento concomitante con colestiramina e ibuprofene determina un prolungamento e una riduzione (25%) dell'assorbimento dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Comunque la rilevanza clinica di tale interazione non è nota. Questi medicinali devono essere somministrati ad almeno un'ora di intervallo.

Tacrolimus: rischio elevato di nefrotossicità.

Zidovudina: vi è evidenza di un aumento del rischio di ematosi ed ematoma nei pazienti emofilici HIV positivi sottoposti a trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene. Potrebbe verificarsi un aumento del rischio di ematotossicità durante l'uso concomitante di zidovudina e FANS. Si raccomanda di valutare l'emocromo 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento concomitante.

Ritonavir: può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei FANS.

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

Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche i FANS somministrati negli 8-12 giorni successivi al trattamento con mifepristone possono teoricamente ridurne l'effetto. 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.

Probenecid o sulfipirazone: può causare un ritardo nell'eliminazione dell'ibuprofene con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene. L'azione uricosurica di queste sostanze viene ridotta.

Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un aumento del rischio di sviluppo di convulsioni.

Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree. In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

Corticosteroidi: maggior rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifillina): possono potenziare gli effetti indesiderati gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcerazione.

Baclofene: tossicità elevata del baclofene.

Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene aumentandone l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). 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 quando si somministrano concomitantemente forti inibitori del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale. I dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di

aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è risultato aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti in funzione della dose e della durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di determinare un aumento della perdita pre e post-impianto e della mortalità embrio-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento delle incidenze di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, in animali trattati con un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ibuprofene potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre di gravidanza, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Ibuprofene Teva non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Ibuprofene Teva è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a ibuprofene per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ibuprofene deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle 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, al termine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.
-

Di conseguenza, Ibuprofene Teva è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma a dosi terapeutiche per un trattamento a breve termine, il rischio di effetti sul lattante sembra essere improbabile. Se, tuttavia, viene prescritto un trattamento prolungato, si deve valutare la possibilità di uno svezzamento precoce.

I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

L'uso dell'ibuprofene può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che cercano di concepire. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte a indagini sulla fertilità, occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con ibuprofene (vedere paragrafo 4.4).

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

Durante il trattamento con ibuprofene, i tempi di reazione dei pazienti possono essere alterati a causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali ad esempio cefalea, sonnolenza, vertigini, capogiri, affaticamento e disturbi della vista. L'effetto è potenziato dall'assunzione concomitante di alcol.

Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio quando si guida una macchina o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi.

Gli effetti avversi osservati più comunemente sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, anche letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente. Dopo la somministrazione sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale superiore, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, ulcerazione della bocca, esacerbazione della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente si è osservata gastrite.

Gli effetti indesiderati sono prevalentemente dose-dipendenti. In particolare, il rischio di sanguinamenti gastrointestinali dipende dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Per altri fattori di rischio noti, vedere paragrafo 4.4.

In seguito a trattamento con FANS è stata riportata ipersensibilità.

Questa può consistere di:

- a) reazione allergica non-specifica e raramente reazione anafilattica;
- b) reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasma o dispnea;
- c) diversi disturbi a carico della pelle, quali eruzione cutanea di vario tipo, quali prurito, orticaria, porpora, angioedema e dermatite esfoliativa e bollosa (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica ed eritema multiforme). Inoltre è stato riportato raramente lupus eritematoso cutaneo.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2.400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto miocardico o ictus- (vedere paragrafo 4.4).

In associazione al trattamento con FANS sono stati segnalati edema, stanchezza, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Gli effetti indesiderati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è 1.200 mg.

Le seguenti reazioni avverse possibilmente correlate all'ibuprofene sono presentate secondo la convenzione di frequenza MedDRA e classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza sono classificati secondo le seguenti convenzioni:

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 ($< 1/10\ 000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Esami diagnostici

Raro: urea ematica aumentata, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata, emoglobina diminuita e ematocrito diminuito, tempo di sanguinamento prolungato, acido urico ematico aumentato.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: ipocalcemia.

Patologie cardiache

Molto raro: palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: insufficienza midollare (anemia aplastica e anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia,

neutropenia, agranulocitosi), inibizione dell'aggregazione piastrinica. I primi sintomi o segni possono comprendere: piressia, faringite, stomatite, influenza, stanchezza, epistassi e emorragia cutanea.
Molto raro: pancitopenia.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiro.

Non comune: parestesia, sonnolenza.

Raro: neurite ottica.

Patologie dell'occhio

Non comune: compromissione della visione.

Raro: ambliopia, casi di patologia dell'occhio con conseguente compromissione della visione, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: ipoacusia, tinnito, vertigine.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo, dispnea, apnea, asma.

Molto raro: edema polmonare acuto (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Molto comune: patologia gastrointestinale, pirosi gastrica.

Comune: dispepsia, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, diarrea, stipsi, ulcera gastrointestinale, emorragia gastrointestinale, perdita di sangue occulta che può portare ad anemia, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione dell'infiammazione gastrointestinale, diverticolo dell'intestino (fistola intestinale).

Non comune: gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4.).

Molto raro: esofagite, pancreatite, stenosi intestinale.

Non nota: colite, esacerbazione di colite, morbo di Crohn.

Patologie renali e urinarie

Non comune: sviluppo di edema, in particolare nei pazienti con ipertensione o insufficienza renale, compromissione renale, nefropatia tossica in varie forme, sindrome nefrosica e insufficienza renale, nefrite tubulo-interstiziale che può essere associata a lesione renale.

Molto raro: necrosi papillare renale con l'uso a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea.

Non comune: reazione di fotosensibilità, orticaria, prurito, porpora, angioedema.

Molto raro: gravi forme di reazioni cutanee (eritema multiforme, dermatite esfoliativa, reazioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, alopecia, fascite necrotizzante).

Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS). In casi eccezionali, gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella (vedere "Infezioni e infestazioni"). Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG).

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità (talvolta con ipotensione).

Raro: reazione anafilattica.

Molto raro: shock anafilattico. I sintomi possono comprendere angioedema con restringimento delle vie respiratorie, dispnea, tachicardia, ipotensione fino al punto di shock potenzialmente letale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: lupus eritematoso sistemico.

Patologie epatobiliari

Non comune: funzione epatica anormale, epatite, itterizia.

Molto raro: lesione del fegato, in particolare con l'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta.

Disturbi psichiatrici

Comune: agitazione, insonnia, irritabilità.

Non comune: ansia.

Raro: depressione, stato confusionale, allucinazione.

Infezioni e infestazioni

Rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disturbi autoimmuni, come Lupus eritematoso sistemico e malattia del tessuto connettivo mista) con sintomi di rigidità nucale, cefalea, nausea, vomito, piresia o disorientamento (vedere paragrafo 4.4). È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni infezione-correlate (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante).

Non comune: rinite.

Raro: meningite asettica.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza.

Raro: edema.

Molto raro: edema da cardiopatia (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: malessere.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

I segni e 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 manifesterà i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza.

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

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, 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. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica, insufficienza renale e danno epatico.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita, deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

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

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori e antireumatici, non steroidei; derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01

L'ibuprofene è un FANS che possiede attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici. I modelli animali per il dolore e l'infiammazione indicano che l'ibuprofene inibisce efficacemente la sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore che può essere causato da infiammazione o correlato ad essa, il gonfiore e la febbre. L'attività analgesica è di tipo non narcotico ed è 8-30 volte superiore a quella dell'acido acetilsalicilico. L'ibuprofene esercita un effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine mediante l'inibizione dell'attività della ciclossigenasi. Inoltre, l'ibuprofene determina un effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica stimolata dall'ADP (adenosina difosfato) o dal collagene.

I dati sperimentali suggeriscono che, in caso di somministrazione concomitante, l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto che l'acido acetilsalicilico a basse dosi determina sull'aggregazione piastrinica. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di dosi singole di 400 mg di ibuprofene, assunto nelle 8 ore precedenti o nei 30 minuti successivi alla somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una riduzione dell'effetto dell'ASA sulla formazione di trombociti o 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'ASA a basse dosi. Nessun effetto clinicamente rilevante è ritenuto probabile con l'uso occasionale del farmaco (vedere paragrafo 4.5).

L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine nell'utero, riducendo così la pressione intrauterina attiva e a riposo, le contrazioni uterine periodiche e la quantità di prostaglandine rilasciate nella circolazione. Si presume che queste variazioni spieghino l'alleviamento del dolore mestruale. L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine renali, il che può determinare insufficienza renale, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.3).

Le prostaglandine sono collegate all'ovulazione e l'uso di medicinali che ne inibiscono la sintesi può pertanto influire sulla fertilità femminile (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'ibuprofene viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale. Assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli serici massimi dopo circa 45 minuti.

La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rivelato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezza ed un massimo di tre ore.

Distribuzione

L'ibuprofene si distribuisce rapidamente nell'intero organismo. Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 99%.

Biotrasformazione

L'ibuprofene viene metabolizzato a livello epatico in due metaboliti mediante idrossilazione e carbossilazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 2,5 ore negli individui sani. L'escrezione è rapida e i livelli serici non mostrano segni di accumulo. I metaboliti farmacologicamente inattivi vengono escreti prevalentemente (90%) per via renale, ma anche biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Essendo un medicinale ben consolidato e ampiamente utilizzato, la sicurezza preclinica dell'ibuprofene è ben documentata.

La DL₅₀ nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg).

La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale.

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

Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno dato rilevanza clinica del potenziale mutageno dell'ibuprofene.

In studi su ratti e topi non è comparsa evidenza degli effetti carcinogeni dell'ibuprofene.

L'ibuprofene porta ad inibizione dell'ovulazione nei conigli, così come disturbo dell'impianto in varie specie animali (conigli, ratti, topi).

Ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'ibuprofene passa attraverso la placenta; con dosi tossiche per la madre, è stato osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni (es. difetti del setto ventricolare).

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

Nucleo: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, ipromellosa, **lattosio monoidrato**, talco, silice colloidale anidra, glicerolo dibeenato.

Rivestimento: ipromellosa, lattosio monoidrato, triacetina, titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 30 compresse da 600 mg in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

043529015

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

Data della prima autorizzazione: 11/02/2016

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco