

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUROFENTEEN, 200 mg compresse orodispersibili limone

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 200 mg di ibuprofene.

Eccipienti: 15,0 mg di aspartame/compressa.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Sintomatologie dolorose lievi o moderate quali mal di testa, mal di denti, dolori mestruali.

Febbre.

NUROFENTEEN è indicato per adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni.

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

#### Uso orale

Posizionare una compressa sulla lingua, lasciarla sciogliere, quindi deglutire.

Non è necessaria l'assunzione di acqua.

Non somministrare ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

**Adulti e adolescenti oltre i 12 anni:** dose iniziale da 200 a 400 mg di ibuprofene, quindi, se necessario, da 200 a 400 mg di ibuprofene ogni 4-6 ore. Non superare la dose di 1200 mg di ibuprofene nelle 24 ore.

**Anziani:** Non sono richieste modificazioni dello schema posologico.

Si consiglia ai pazienti con problemi di sensibilità gastrica di assumere NUROFENTEEN a stomaco pieno.

Solo per un breve periodo di trattamento.

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

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni in caso di febbre o per più di 4 giorni nel trattamento del dolore, o nel caso di peggioramento dei sintomi si deve consigliare al paziente di consultare un medico.

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).

### 4.3. Controindicazioni

Pazienti con ipersensibilità all'ibuprofene o verso uno qualsiasi degli altri eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Pazienti che hanno mostrato in precedenza reazioni di ipersensibilità (es. broncospasmo, asma, riniti, angioedema od orticaria) conseguenti all'impiego di acido acetilsalicilico, ibuprofene o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Pazienti con grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).

Pazienti con storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlati a precedenti terapie con FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei).

Pazienti con ricorrenti ulcere peptiche/emorragie in atto o pregresse (due o più distinti episodi di provata ulcerazione o sanguinamento).

Pazienti con emorragia cerebrovascolare o altri tipi di emorragia in atto.

Pazienti con disturbi non chiariti della emopoiesi.

Pazienti con grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).

Durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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 Rischi gastrointestinali e cardiovascolari più sotto).

**Anziani:** i pazienti anziani presentano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare emorragia e perforazione gastrointestinale che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti anziani hanno maggior rischio di conseguenze da reazioni avverse.

È necessaria cautela in pazienti con:

- lupus eritematoso sistemico o con malattia mista del connettivo, per aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8);
- disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (ad esempio Porfiria acuta intermittente);
- patologie gastrointestinali e malattia infiammatoria intestinale cronica (colite ulcerativa, morbo di Crohn) (vedere paragrafo 4.8);
- storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema;
- compromissione renale, in quanto la funzionalità renale si può deteriorare (vedere paragrafi 4.3 e 4.8);
- disfunzioni epatiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.8);
- immediatamente dopo un intervento di chirurgia maggiore;
- febbre da fieno, polipi nasali o patologie respiratorie ostruttive croniche, in quanto esiste per questi pazienti un aumentato rischio di sviluppare reazioni allergiche. Queste si possono manifestare sotto forma di attacchi d'asma (cosiddetta "asma da analgesici"), edema di Quincke o orticaria.
- in pazienti che hanno già manifestato reazioni allergiche ad altre sostanze, in quanto sono a rischio più elevato di sviluppare reazioni di ipersensibilità anche durante l'utilizzo di NUROFENTEEN.

**Altri FANS:** L'uso di NUROFENTEEN deve essere evitato in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

#### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:**

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno), può essere associato a un modesto incremento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per esempio, ≤ 1200 mg al giorno) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

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

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di iniziare il trattamento a lungo termine per i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

**Effetti gastrointestinali:** sanguinamento 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 stati segnalati sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto all'aumentare delle dosi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

L'uso concomitante di agenti protettori (es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Quando si verifica sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono NUROFENTEEN, il trattamento deve essere sospeso.

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

**Effetti dermatologici:** Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. NUROFENTEEN deve essere interrotto alla prima comparsa di esantema della cute, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

La varicella può eccezionalmente essere all'origine di complicazioni infettive gravi alla cute e ai tessuti molli. Ad oggi, non si può escludere il contributo dei FANS nel peggioramento di tali infezioni, pertanto si consiglia di evitare l'utilizzo di NUROFENTEEN in caso di varicella.

**Patologie respiratorie:** in pazienti con asma bronchiale o malattie allergiche in atto o pregresse può insorgere broncospasmo.

#### **Altre considerazioni**

Gravi reazioni di ipersensibilità acuta (per esempio shock anafilattico) si osservano molto raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo la somministrazione/assunzione di NUROFENTEEN la terapia deve essere interrotta. Misure di soccorso medico richieste in base ai sintomi devono essere intraprese da personale specializzato.

L'ibuprofene, il principio attivo di NUROFENTEEN, può inibire temporaneamente la funzionalità delle piastrine (aggregazione trombocitica), pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione.

In caso di somministrazione prolungata di NUROFENTEEN è richiesto un controllo regolare dei valori epatici, della funzionalità renale e della conta ematica.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea 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 cefalee frequenti o giornaliere nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per la cefalea.

Gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli relativi al tratto gastrointestinale o al sistema nervoso centrale, possono essere aumentati assumendo i FANS in associazione ad alcool.

I FANS possono mascherare i sintomi di infezioni e febbre.

**Patologie renali:** 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).

**Popolazione pediatrica:** Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

**Fertilità femminile compromessa:** vedere paragrafo 4.6.

**Avvertenze specifiche per questo medicinale:** questo medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina, che può essere pericolosa per le persone con fenilchetonuria.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### **Ibuprofene deve essere evitato in associazione con:**

Acido acetilsalicilico (ASA): la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: evitare l'uso concomitante di due o più FANS, poiché questo può aumentare il rischio di eventi avversi (vedere paragrafo 4.4).

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i 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 ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere utilizzato con cautela in associazione con:

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4)
- Fenitoina: L'uso concomitante di NUROFENTEEN con preparazioni a base di fenitoina può aumentare i livelli sierici di entrambe le sostanze. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 4 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di fenitoina.
- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).
- Antipertensivi (ACE inibitori, beta-bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II) e diuretici: i FANS possono far diminuire gli effetti di questi farmaci. 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, di un beta-bloccante 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, compresa una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. 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 successivamente ad intervalli regolari. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS,

- Glicosidi cardiaci (Digossina): i FANS possono peggiorare l'insufficienza cardiaca, ridurre il GFR e livelli plasmatici di glicosidi. L'uso concomitante di NUROFENTEEN con preparazioni a base di digossina può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 4 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di digossina.
- Ciclosporina: aumentato rischio di nefrotossicità
- Litio. Esistono dimostrazioni della possibilità di un potenziale aumento dei livelli di litio nel sangue. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 4 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di litio.
- Probenecid e sulfonpirazone: Medicinali contenenti probenecid o sulfonpirazone possono ritardare l'escrezione dell'ibuprofene.
- Diuretici risparmiatori di potassio: La somministrazione concomitante di NUROFENTEEN e diuretici risparmiatori di potassio può portare ad iperpotassiemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).
- Metotrexato. Esistono dimostrazioni della possibilità di un aumento dei livelli plasmatici di metotrexato. La somministrazione di NUROFENTEEN nelle 24 ore precedenti e successive la somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di metotrexato e ad un aumento dei suoi effetti tossici.
- Zidovudina. Esistono dimostrazioni di aumentato rischio di ematrosi ed ematoma in pazienti emofilici sieropositivi per l'HIV se trattati contemporaneamente con zidovudina e ibuprofene.
- Sulfaniluree: Studi clinici hanno mostrato interazioni tra farmaci antiinfiammatori non steroidei e antidiabetici (sulfoniluree). Sebbene finora non siano state descritte interazioni tra l'ibuprofene e le sulfaniluree, si raccomanda un controllo dei valori ematici di glucosio come misura precauzionale durante l'assunzione concomitante.
- Tacrolimus: Possibile aumento del rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono somministrati con il tacrolimus.
- Antibiotici chinolonici: Dati provenienti dagli studi animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un rischio aumentato di sviluppare convulsioni.
- Inibitori del CYP2C9: La somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può aumentare 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 inibitori potenti del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può colpire negativamente la gestante e/o lo sviluppo embrionale/fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Il rischio potrebbe aumentare 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 embrio-fetale. Inoltre, è stato riportato un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sull'apparato riproduttivo (vedere paragrafo 5.3).

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non chiaramente necessario. Se usato da donne in procinto di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere rispettivamente la più bassa e il più breve possibile.

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

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale che può progredire a insufficienza renale con oligoidroamniosi;

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

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

Conseguentemente, l'ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

#### Allattamento

L'ibuprofene e i suoi metaboliti possono passare in basse concentrazioni nel latte materno. Nessun effetto pericoloso per i neonati è ad oggi conosciuto, quindi per trattamenti brevi con la dose raccomandata per dolore e febbre, l'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria.

#### Fertilità

Ci sono dimostrazioni che i medicinali che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile dopo interruzione del trattamento.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Per brevi periodi di trattamento, NUROFENTEEN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

La lista dei seguenti effetti indesiderati comprende tutti gli effetti indesiderati che sono stati riconosciuti durante il trattamento con ibuprofene, anche quelli osservati durante terapie prolungate ad alto dosaggio in pazienti con reumatismo.

Le frequenze riportate, che si estendono oltre le segnalazioni di effetti indesiderati molto rari, si riferiscono a brevi periodi di trattamento per dosi giornaliere fino ad un massimo di 1200 mg di ibuprofene per forme farmaceutiche orali e fino ad un massimo di 1800 mg per le supposte.

Si deve tenere in considerazione che le seguenti reazioni avverse sono prevalentemente dose-dipendenti e variano da individuo a individuo.

Le reazioni avverse associate con la somministrazione di ibuprofene sono elencate a seguire secondo la classificazione per sistemi ed organi ed in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

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).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse osservate più spesso sono di natura gastrointestinale.

Le reazioni avverse sono nella maggior parte dei casi dose-dipendenti. In particolare il rischio che si manifesti sanguinamento gastrointestinale dipende dal dosaggio e dalla durata di trattamento.

Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, talvolta fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). In seguito a somministrazione di ibuprofene sono

state segnalate nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati segnalati in associazione al trattamento con FANS.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

È stato descritto il peggioramento di infiammazioni correlate ad infezioni (ad esempio sviluppo di fascite necrotizzante) associato all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei. Questo è probabilmente dovuto al meccanismo d'azione dei farmaci anti-infiammatori non steroidei. Se si manifestano o peggiorano i segni di un'infezione durante l'uso di NUROFENTEEN, si deve raccomandare al paziente di rivolgersi immediatamente al medico per valutare se è necessaria una terapia anti-infettiva/antibiotica.

Per trattamenti prolungati la conta ematica dovrebbe essere controllata regolarmente.

Al paziente deve essere spiegato che deve informare immediatamente il medico e sospendere l'assunzione di NUROFENTEEN se si manifesta uno qualunque dei sintomi di reazioni di ipersensibilità; ciò può accadere anche al primo utilizzo, nel qual caso è necessaria l'assistenza immediata di un medico. Il paziente deve essere istruito a sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente un medico se si manifesta un forte dolore nella parte superiore dell'addome o melena o ematemesi.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto raro	È stato descritto il peggioramento di infiammazioni correlate ad infezioni (ad esempio sviluppo di fascite necrotizzante). In casi eccezionali, gravi infezioni cutanee e complicazioni ai tessuti molli sono state riscontrate durante un'infezione da varicella.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Disturbi dell'ematopoiesi (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). Le prime manifestazioni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali del cavo orale, sintomi simil-influenzali, spossatezza grave, sanguinamenti nasali e cutanei, contusioni. In questi casi si deve consigliare al paziente di interrompere immediatamente il medicinale, di evitare

		qualsiasi medicinale di automedicazione contenente analgesici o antipiretici e di consultare il medico.
Disturbi psichiatrici	Molto raro	Reazioni psicotiche, depressione
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità che si manifestano con <sup>1</sup> :
	Non comune	Orticaria e prurito
	Molto raro	Gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono essere: gonfiore del volto, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock grave). Esacerbazione dell'asma
	Non noto	Reattività del tratto respiratorio che comprende asma, broncospasmo e dispnea.
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Disturbi del sistema nervoso centrale come cefalea, capogiro, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
	Molto raro	Meningite asettica <sup>2</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiaca, palpitazioni ed edema, infarto del miocardio
Patologie vascolari	Molto raro	Ipertensione, vasculite
Patologie gastrointestinali	Comune	Problemi gastrointestinali, come dolori addominali, nausea e dispepsia. Diarrea, flatulenza, stitichezza, bruciore di stomaco, vomito e lievi perdite di sangue nello stomaco e/o nell'intestino che in casi eccezionali possono causare anemia.
	Non comune	Ulcere gastrointestinali, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, stomatiti ulcerative, peggioramento di colite o morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4), gastrite.
	Molto raro	Esofagiti e formazione di restringimenti membranosi nell'intestino (restringimenti intestinali simil-



		diaframmatici), pancreatiti.
Patologie epatobiliari	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, in particolare nella terapia a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee varie
	Molto raro	gravi forme di reazioni cutanee come reazioni bollose incluse sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica, alopecia.
	Non nota	Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS).
Patologie renali e urinarie	Raro	Raramente possono verificarsi danni ai tessuti renali (necrosi papillare) ed elevate concentrazioni di acido urico nel sangue.
	Molto raro	Formazione di edemi, in particolare in pazienti con ipertensione arterioso o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere accompagnata da insufficienza renale.
Esami diagnostici	Raro	Diminuzione dei livelli di emoglobina

### Descrizione di alcune reazioni avverse

<sup>1</sup> Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate a seguito di trattamento con ibuprofene. Queste reazioni comprendono a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi., b) reattività del tratto respiratorio che comprende asma, asma aggravata, broncospasmo o dispnea o c) diverse patologie cutanee che includono varie eruzioni cutanee, prurito, orticaria, porpora, angioedema e molto raramente dermatiti bollose ed esfoliative (che includono necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme)

<sup>2</sup> Il meccanismo patogenetico della meningite asettica indotta da farmaci non è completamente conosciuto. Tuttavia i dati disponibili sulla meningite asettica correlata alla somministrazione di FANS inducono a pensare ad una reazione immune (dovuta a una relazione temporale con l'assunzione del medicinale e alla scomparsa di sintomi dopo la sospensione del trattamento). Da notare, singoli casi di sintomi di meningite asettica (come torcicollo collo intorpidito, cefalea, nausea, vomito, febbre e disorientamento) sono stati osservati durante il trattamento con ibuprofene in pazienti con patologie autoimmuni (come lupus eritromatoso sistemico, malattia mista del connettivo).

### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9. Sovradosaggio

Nei bambini l'assunzione di più di 400 mg/kg può casuare sintomi. Negli adulti l'effetto di risposta alla dose non è chiaramente definito nel sovradosaggio.

L'emivita nel sovradosaggio è di 1,5-3 ore.

### Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi clinicamente rilevanti di FANS presentano esclusivamente nausea, vomito, dolori addominali e più raramente diarrea. Si possono inoltre manifestare nistagmo, visione offuscata, tinnito, cefalea ed emorragie gastrointestinali. In casi di avvelenamento più gravi si osserva tossicità a carico del sistema nervoso centrale che si manifesta con vertigini, capogiro, sonnolenza, occasionalmente eccitazione e disorientamento, perdita di coscienza o coma. Occasionalmente i pazienti sviluppano convulsioni.

In casi di avvelenamento grave è possibile che si verifichi acidosi metabolica. Si possono verificare ipotermia e iperkaliemia ed un prolungamento del tempo di protrombina/ INR, probabilmente causato da un'interferenza con l'azione dei fattori della coagulazione presenti in circolo.

Si possono presentare inoltre insufficienza renale acuta, danno epatico, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi. In soggetti asmatici si può avere esacerbazione dell'asma.

### Trattamento

Non è disponibile un antidoto specifico.

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio della funzionalità cardiaca e dei segni vitali fino alla stabilizzazione del paziente.

La somministrazione orale di carbone attivo o lo svuotamento gastrico vanno presi in considerazione se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione di un quantitativo potenzialmente tossico. Se l'ibuprofene è già stato assorbito si devono somministrare sostanze alcaline per favorire l'escrezione nelle urine dell'ibuprofene acido.

Le convulsioni devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa se sono frequenti o prolungate. Somministrare broncodilatatori in caso di asma. Per maggiori informazioni contattare il locale centro veleni.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti antinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE01

Ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) la cui efficacia è stata dimostrata, nei comuni modelli di infiammazione sperimentale nell'animale, con l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore, il gonfiore e la febbre provocati dall'infiammazione. Inoltre, l'ibuprofene inibisce in maniera reversibile l'aggregazione piastrinica.

L'efficacia clinica dell'ibuprofene è stata dimostrata in condizioni dolorose associate a mal di testa, mal di denti, dismenorrea e febbre; inoltre, in pazienti con dolore e febbre provocati da stati influenzali ed in modelli del dolore quali il mal di gola, dolori muscolari o lesioni delle parti molli, e dolore lombare.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido

acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano 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'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

L'efficacia clinica dell'ibuprofene è stata dimostrata nel dolore associato a cefalea, mal di denti e dismenorrea e febbre; inoltre nei pazienti con dolore e febbre associati a raffreddore e influenza e nei modelli di dolore come mal di gola, dolori muscolari o lesioni del tessuto molle e mal di schiena.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

NUROFENTEEN contiene granuli di ibuprofene rivestiti e incorporati in una compressa. Quando la compressa viene posizionata sulla lingua, si dissolve rapidamente e rilascia i granuli di ibuprofene, che possono essere deglutiti senza assunzione di acqua.

Quando i granuli di ibuprofene contenuti in NUROFENTEEN raggiungono lo stomaco, si disciolgono rapidamente nel succo gastrico rilasciando acido ibuprofenico non ionizzato, che è l'unica entità assorbita nel sangue attraverso la mucosa gastrica.

L'ibuprofene è ben assorbito dal tratto gastro-intestinale, si lega in misura estesa alle proteine plasmatiche e diffonde nel liquido sinoviale.

Il picco di concentrazione plasmatica di NUROFENTEEN viene raggiunto 1,88 ore dopo la somministrazione. Dopo assunzione con alimenti i livelli plasmatici massimi possono essere ritardati.

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due principali metaboliti che sono escreti prevalentemente attraverso i reni, come tali o coniugati, insieme con una trascurabile quantità di ibuprofene non modificato. L'escrezione renale è rapida e completa.

L'emivita è di circa 2 ore.

Non si osservano rilevanti differenze del profilo farmacocinetico negli anziani.

In un numero limitato di studi l'ibuprofene compare nel latte materno a concentrazioni molto basse.

## **5.3. Dati preclinici sulla sicurezza**

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).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Etilcellulosa, biossido di silicio precipitato, ipromellosa, mannitolo, aspartame (E951), croscarmellosa sodica, magnesio stearato, aroma (limone).

### **6.2. Incompatibilità**

Non note.

### **6.3. Validità**

3 anni.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare ad una temperatura non superiore ai 25°C.

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

Blister PVC/alluminio/poliammide

Confezioni: 4, 6, 10, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40 e 48 compresse orodispersibili.

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

#### 6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna

#### 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd – 103-105 Bath Road, Slough SL1 3UH, Berkshire (UK)

Rappresentante per l'Italia:

Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) S.p.A. – via G. Spadolini 7 – 20141 Milano

#### 8. Numeri dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

AIC n°

035677119	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	4	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL,						
035677121	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	6	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677133	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	10	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677145	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	12	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677158	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	20	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677160	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	24	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677172	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	30	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677184	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	36	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677196	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	40	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677208	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	48	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677222	–	“200 mg compresse orodispersibili limone”	18	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						

#### 9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

5 Marzo 2004

#### 10. Data di revisione del testo

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUROFENTEEN, 200 mg compresse orodispersibili menta

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 200 mg di ibuprofene

Eccipienti: 15,0 mg aspartame/compressa

0,1 mg sorbitolo/compressa

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili rotonde di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Sintomatologie dolorose lievi o moderate quali mal di testa, mal di denti, dolori mestruali. Febbre.

NUROFENTEEN è indicato per adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

#### Uso orale

Posizionare una compressa sulla lingua, lasciarla sciogliere, quindi deglutire.

Non è necessaria l'assunzione di acqua.

Non somministrare ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

**Adulti e adolescenti oltre i 12 anni:** dose iniziale da 200 a 400 mg di ibuprofene, quindi, se necessario, da 200 a 400 mg di ibuprofene ogni 4-6 ore. Non superare la dose di 1200 mg di ibuprofene nelle 24 ore.

**Anziani:** Non sono richieste modificazioni dello schema posologico.

Si consiglia ai pazienti con problemi di sensibilità gastrica di assumere NUROFENTEEN a stomaco pieno.

Solo per un breve periodo di trattamento.

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

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni in caso di febbre o per più di 4 giorni nel trattamento del dolore, o nel caso di peggioramento dei sintomi si deve consigliare al paziente di consultare un medico.

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).

### 4.3. Controindicazioni

Pazienti con ipersensibilità all'ibuprofene o verso uno qualsiasi degli altri eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Pazienti che hanno mostrato in precedenza reazioni di ipersensibilità (es. broncospasmo, asma, riniti, angioedema od orticaria) conseguenti all'impiego di acido acetilsalicilico, ibuprofene o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Pazienti con grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).

Pazienti con storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlati a precedenti terapie con FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei).

Pazienti con ricorrenti ulcere peptiche/emorragie in atto o pregresse (due o più distinti episodi di provata ulcerazione o sanguinamento).

Pazienti con emorragia cerebrovascolare o altri tipi di emorragia in atto  
Pazienti con disturbi non chiariti della emopoiesi.  
Pazienti con grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).  
Durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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 Rischi gastrointestinali e cardiovascolari più sotto).

**Anziani:** i pazienti anziani presentano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare emorragia e perforazione gastrointestinale che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti anziani hanno maggior rischio di conseguenze da reazioni avverse.

È necessaria cautela in pazienti con:

- lupus eritematoso sistemico o con malattia mista del connettivo, per aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8);
- disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (ad esempio Porfiria acuta intermittente)
- patologie gastrointestinali e malattia infiammatoria intestinale cronica (colite ulcerativa, morbo di Crohn) (vedere paragrafo 4.8);
- storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.
- compromissione renale, in quanto la funzionalità renale si può deteriorare (vedere paragrafi 4.3 e 4.8);
- disfunzioni epatiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.8);
- immediatamente dopo un intervento di chirurgia maggiore;
- febbre da fieno, polipi nasali o patologie respiratorie ostruttive croniche, in quanto esiste per questi pazienti un aumentato rischio di sviluppare reazioni allergiche. Queste si possono manifestare sotto forma di attacchi d'asma (cosiddetta "asma da analgesici"), edema di Quincke o orticaria.
- in pazienti che hanno già manifestato reazioni allergiche ad altre sostanze, in quanto sono a rischio più elevato di sviluppare reazioni di ipersensibilità anche durante l'utilizzo di NUROFENTEEN.

**Altri FANS:** L'uso di NUROFENTEEN deve essere evitato in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

##### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:**

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno), può essere associato a un modesto incremento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per esempio, ≤ 1200 mg al giorno) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

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

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di iniziare il trattamento a lungo termine per i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

**Effetti gastrointestinali:** sanguinamento 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 stati segnalati sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto all'aumentare delle dosi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

L'uso concomitante di agenti protettori (es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Quando si verifica sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono NUROFENTEEN, il trattamento deve essere sospeso.

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

**Effetti dermatologici:** Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens–Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. NUROFENTEEN deve essere interrotto alla prima comparsa di esantema della cute, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

La varicella può eccezionalmente essere all'origine di complicazioni infettive gravi alla cute e ai tessuti molli. Ad oggi, non si può escludere il contributo dei FANS nel peggioramento di tali infezioni, pertanto si consiglia di evitare l'utilizzo di NUROFENTEEN in caso di varicella.

**Patologie respiratorie:** in pazienti con asma bronchiale o malattie allergiche in atto o pregresse può insorgere broncospasmo.

#### **Altre considerazioni**

Gravi reazioni di ipersensibilità acuta (per esempio shock anafilattico) si osservano molto raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo la somministrazione/assunzione di NUROFENTEEN la terapia deve essere interrotta. Misure di soccorso medico richieste in base ai sintomi devono essere intraprese da personale specializzato.

L'ibuprofene, il principio attivo di NUROFENTEEN, può inibire temporaneamente la funzionalità delle piastrine (aggregazione trombocitica), pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione.

In caso di somministrazione prolungata di NUROFENTEN è richiesto un controllo regolare dei valori epatici, della funzionalità renale e della conta ematica.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea 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 cefalee frequenti o giornaliere nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per la cefalea.

Gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli relativi al tratto gastrointestinale o al sistema nervoso centrale, possono essere aumentati assumendo i FANS in associazione ad alcool.

I FANS possono mascherare i sintomi di infezioni e febbre.

#### **Patologie renali:**

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).

**Popolazione pediatrica:** Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

**Fertilità femminile compromessa:** vedere paragrafo 4.6.

**Avvertenze specifiche per questo medicinale:** questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono prendere questo medicinale. Questo medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina, che può essere pericolosa per le persone con fenilchetonuria.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Ibuprofene deve essere evitato in associazione con:**

Acido acetilsalicilico (ASA): la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: evitare l'uso concomitante di due o più FANS, poiché questo può aumentare il rischio di eventi avversi (vedere paragrafo 4.4).

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando 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 ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere utilizzato con cautela in associazione con:

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4)
- Fenitoina: L'uso concomitante dell'ibuprofene con preparazioni a base di fenitoina può aumentare i livelli sierici di entrambe le sostanze. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 4 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di fenitoina.



- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).
- Antipertensivi (ACE inibitori, beta-bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II) e diuretici: i FANS possono far diminuire gli effetti di questi farmaci. 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, di un beta-bloccante 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, compresa una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. 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 successivamente ad intervalli regolari. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.
- Glicosidi cardiaci (Digossina): i FANS possono peggiorare l'insufficienza cardiaca, ridurre il GFR e livelli plasmatici di glicosidi. L'uso concomitante di NUROFENTEEN con preparazioni a base di digossina può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 4 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di digossina.
- Ciclosporina: aumentato rischio di nefrotossicità.
- Litio. Esistono dimostrazioni della possibilità di un potenziale aumento dei livelli di litio nel sangue. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 4 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di litio.
- Probenecid e sulfpirazone: Medicinali contenenti probenecid o sulfpirazone possono ritardare l'escrezione dell'ibuprofene.
- Diuretici risparmiatori di potassio: La somministrazione concomitante di NUROFENTEEN e diuretici risparmiatori di potassio può portare ad iperpotassiemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).
- Metotrexato. Esistono dimostrazioni della possibilità di un aumento dei livelli plasmatici di metotrexato. La somministrazione di NUROFENTEEN nelle 24 ore precedenti e successive la somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di metotrexato e ad un aumento dei suoi effetti tossici.
- Zidovudina. Esistono dimostrazioni di aumentato rischio di ematrosi ed ematoma in pazienti emofilici sieropositivi per l'HIV se trattati contemporaneamente con zidovudina e ibuprofene.
- Sulfaniluree: Studi clinici hanno mostrato interazioni tra farmaci antiinfiammatori non steroidei e antidiabetici (sulfoniluree). Sebbene finora non siano state descritte interazioni tra l'ibuprofene e le sulfaniluree, si raccomanda un controllo dei valori ematici di glucosio come misura precauzionale durante l'assunzione concomitante.
- Tacrolimus: Possibile aumento del rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono somministrati con il tacrolimus.
- Antibiotici chinolonici: Dati provenienti dagli studi animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un rischio aumentato di sviluppare convulsioni.
- Inibitori del CYP2C9: La somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può aumentare 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 inibitori potenti del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può colpire negativamente la gestante e/o lo sviluppo embrionale/fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto,

malformazione cardiaca e gastroschisi dopo uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Il rischio potrebbe aumentare 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 embrio-fetale. Inoltre, è stato riportato un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sull'apparato riproduttivo (vedere paragrafo 5.3).

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non chiaramente necessario. Se usato da donne in procinto di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere rispettivamente la più bassa e il più breve possibile.

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

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale che può progredire a insufficienza renale con oligoidroamnios;
- la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
  - inibizione delle contrazioni uterine risultante in travaglio ritardato o prolungato.

Conseguentemente, l'ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

#### Allattamento

L'ibuprofene e i suoi metaboliti possono passare in basse concentrazioni nel latte materno. Nessun effetto pericoloso per i neonati è ad oggi conosciuto, quindi per trattamenti brevi con la dose raccomandata per dolore e febbre, l'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria.

#### Fertilità

Ci sono dimostrazioni che i medicinali che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile dopo interruzione del trattamento.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Per brevi periodi di trattamento, NUROFENTEEN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

La lista dei seguenti effetti indesiderati comprende tutti gli effetti indesiderati che sono stati riconosciuti durante il trattamento con ibuprofene, anche quelli osservati durante terapie prolungate ad alto dosaggio in pazienti con reumatismi.

Le frequenze riportate, che si estendono oltre le segnalazioni di effetti indesiderati molto rari, si riferiscono a brevi periodi di trattamento per dosi giornaliere fino ad un massimo di 1200 mg di ibuprofene per forme farmaceutiche orali e fino ad un massimo di 1800 mg per le supposte.

Si deve tenere in considerazione che le seguenti reazioni avverse sono prevalentemente dose-dipendenti e variano da individuo a individuo.

Le reazioni avverse associate con la somministrazione di ibuprofene sono elencate a seguire secondo la classificazione per sistemi ed organi ed in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse osservate più spesso sono di natura gastrointestinale.

Le reazioni avverse sono nella maggior parte dei casi dose-dipendenti. In particolare il rischio che si manifesti sanguinamento gastrointestinale dipende dal dosaggio e dalla durata di trattamento.

Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, talvolta fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). In seguito a somministrazione di ibuprofene sono state segnalate nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati segnalati in associazione al trattamento con FANS.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno), può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

È stato descritto il peggioramento di infiammazioni correlate ad infezioni (ad esempio fascite necrotizzante) associato all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei. Questo è probabilmente dovuto al meccanismo d'azione dei farmaci anti-infiammatori non steroidei. Se si manifestano o peggiorano i segni di un'infezione durante l'uso di NUROFENTEEN, si deve raccomandare al paziente di rivolgersi immediatamente al medico per valutare se è necessaria una terapia anti-infettiva/antibiotica.

Per trattamenti prolungati la conta ematica dovrebbe essere controllata regolarmente.

Al paziente deve essere spiegato che deve informare immediatamente il medico e sospendere l'assunzione di NUROFENTEEN se si manifesta uno qualunque dei sintomi di reazioni di ipersensibilità; ciò può accadere anche al primo utilizzo, nel qual caso è necessaria l'assistenza immediata di un medico. Il paziente deve essere istruito a sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente un medico se si manifesta un forte dolore nella parte superiore dell'addome o melena o ematemesi.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto raro	È stato descritto il peggioramento di infiammazioni correlate ad infezioni (ad esempio sviluppo di fascite necrotizzante). In casi eccezionali gravi infezioni cutanee e complicazioni ai tessuti molli sono state riscontrate durante un'infezione da varicella.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Disturbi dell'ematopoiesi (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). Le prime manifestazioni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali del cavo orale, sintomi simil -

		influenzali, spossatezza grave, sanguinamenti nasali e cutanei, contusioni. In questi casi si deve consigliare al paziente di interrompere immediatamente il medicinale, di evitare qualsiasi medicinale di automedicazione contenente analgesici o antipiretici e di consultare il medico.
Disturbi psichiatrici	Molto raro	Reazioni psicotiche, depressione
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità che si manifestano con <sup>1</sup> :
	Non comune	Orticaria e prurito
	Molto raro	gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono essere: gonfiore del volto, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock grave). Esacerbazione dell'asma
	Non noto	Reattività del tratto respiratorio che comprende asma, broncospasmo e dispnea.
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Disturbi del sistema nervoso centrale come cefalea, capogiro, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
	Molto raro	Meningite asettica <sup>2</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	insufficienza cardiaca, palpitazioni ed edema, infarto del miocardio
Patologie vascolari	Molto raro	Ipertensione, vasculite
Patologie gastrointestinali	Comune	problemi gastrointestinali, come dolori addominali, nausea e dispepsia. Diarrea, flatulenza, stitichezza, bruciore di stomaco, vomito e lievi perdite di sangue nello stomaco e/o nell'intestino che in casi eccezionali possono causare anemia.
	Non comune	Ulcere gastrointestinali, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, stomatiti ulcerative, peggioramento di

		colite o morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4), gastrite.
	Molto raro	Esofagiti e formazione di restringimenti membranosi nell'intestino (restringimenti intestinali simil-diaframmatici), pancreatiti.
Patologie epatobiliari	Molto raro	disfunzione epatica, danno epatico, in particolare nella terapia a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee varie
	Molto raro	gravi forme di reazioni cutanee come reazioni bollose incluse sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica, alopecia.
	Non nota	Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS).
Patologie renali e urinarie	Raro	Raramente possono verificarsi danni ai tessuti renali (necrosi papillare) ed elevate concentrazioni di acido urico nel sangue.
	Molto raro	Formazione di edemi, in particolare in pazienti con ipertensione arterioso o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere accompagnata da insufficienza renale.
Esami diagnostici	Raro	Diminuzione dei livelli di emoglobina

### Descrizione di alcune reazioni avverse

<sup>1</sup> Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate a seguito di trattamento con ibuprofene. Queste reazioni comprendono a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi., b) reattività del tratto respiratorio che comprende asma, asma aggravata, broncospasmo o dispnea o c) diverse patologie cutanee che includono varie eruzioni cutanee, prurito, orticaria, porpora, angioedema e molto raramente dermatiti bollose ed esfoliative (che includono necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme)

<sup>2</sup> Il meccanismo patogenetico della meningite asettica indotta da farmaci non è completamente conosciuto. Tuttavia i dati disponibili sulla meningite asettica correlata alla somministrazione di FANS inducono a pensare ad una reazione immune (dovuta a una relazione temporale con l'assunzione del medicinale e alla scomparsa di sintomi dopo la sospensione del trattamento). Da notare, singoli casi di sintomi di meningite asettica (come torcicollo collo intorpidito, cefalea, nausea, vomito, febbre e disorientamento) sono stati osservati durante il trattamento con ibuprofene in pazienti con patologie autoimmuni (come lupus eritromatoso sistemico, malattia mista del connettivo).

### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nei bambini l'assunzione di più di 400 mg/kg può causare sintomi. Negli adulti l'effetto di risposta alla dose non è chiaramente definito nel sovradosaggio. L'emivita nel sovradosaggio è di 1,5-3 ore.

### Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi clinicamente rilevanti di FANS presentano esclusivamente nausea, vomito, dolori addominali e più raramente diarrea. Si possono inoltre manifestare nistagmo, visione offuscata, tinnito, cefalea ed emorragie gastrointestinali. In casi di avvelenamento più gravi si osserva tossicità a carico del sistema nervoso centrale che si manifesta con vertigini, capogiro, sonnolenza, occasionalmente eccitazione e disorientamento, perdita di coscienza o coma. Occasionalmente i pazienti sviluppano convulsioni.

In casi di avvelenamento grave è possibile che si verifichi acidosi metabolica. Si possono verificare ipotermia e iperkaliemia ed un prolungamento del tempo di protrombina/ INR, probabilmente causato da un'interferenza con l'azione dei fattori della coagulazione presenti in circolo.

Si possono presentare inoltre insufficienza renale acuta, danno epatico, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi. In soggetti asmatici si può avere esacerbazione dell'asma.

### Trattamento

Non è disponibile un antidoto specifico.

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio della funzionalità cardiaca e dei segni vitali fino alla stabilizzazione del paziente.

La somministrazione orale di carbone attivo lo svuotamento gastrico vanno presi in considerazione se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione di un quantitativo potenzialmente tossico. Se l'ibuprofene è già stato assorbito si devono somministrare sostanze alcaline per favorire l'escrezione nelle urine dell'ibuprofene acido.

Le convulsioni devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa se sono frequenti o prolungate. Somministrare broncodilatatori in caso di asma. Per maggiori informazioni contattare il locale centro veleni.

## **6. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: prodotti antinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE01

Ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) la cui efficacia è stata dimostrata, nei comuni modelli di infiammazione sperimentale nell'animale, con l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore, il gonfiore e la febbre provocati dall'infiammazione. Inoltre, l'ibuprofene inibisce in maniera reversibile l'aggregazione piastrinica.

L'efficacia clinica dell'ibuprofene è stata dimostrata in condizioni dolorose associate a mal di testa, mal di denti, dismenorrea e febbre; inoltre, in pazienti con dolore e febbre provocati da stati influenzali ed in modelli del dolore quali il mal di gola, dolori muscolari o lesioni delle parti molli, e dolore lombare.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano 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'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

L'efficacia clinica dell'ibuprofene è stata dimostrata nel dolore associato a cefalea, mal di denti e dismenorrea e febbre; inoltre nei pazienti con dolore e febbre associati a raffreddore e influenza e nei modelli di dolore come mal di gola, dolori muscolari o lesioni del tessuto molle e mal di schiena.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

NUROFENTEEN contiene granuli di ibuprofene rivestiti e incorporati in una compressa. Quando la compressa viene posizionata sulla lingua, si dissolve rapidamente e rilascia i granuli di ibuprofene, che possono essere deglutiti senza assunzione di acqua.

Quando i granuli di ibuprofene contenuti in NUROFENTEEN raggiungono lo stomaco, si disciolgono rapidamente nel succo gastrico rilasciando acido ibuprofenico non ionizzato, che è l'unica entità assorbita nel sangue attraverso la mucosa gastrica.

L'ibuprofene è ben assorbito dal tratto gastro-intestinale, si lega in misura estesa alle proteine plasmatiche e diffonde nel liquido sinoviale.

Il picco di concentrazione plasmatica di NUROFENTEEN viene raggiunto 1,88 ore dopo la somministrazione. Dopo assunzione con alimenti i livelli plasmatici massimi possono essere ritardati.

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due principali metaboliti che sono escreti prevalentemente attraverso i reni, come tali o coniugati, insieme con una trascurabile quantità di ibuprofene non modificato. L'escrezione renale è rapida e completa.

L'emivita è di circa 2 ore.

Non si osservano rilevanti differenze del profilo farmacocinetico negli anziani.

In un numero limitato di studi l'ibuprofene compare nel latte materno a concentrazioni molto basse.

## **5.3. Dati preclinici sulla sicurezza**

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).

## **7. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **7.1. Elenco degli eccipienti**

Etilcellulosa, biossido di silicio precipitato, ipromellosa, mannitolo, aspartame (E951), croscarmellosa sodica, magnesio stearato, aroma (menta – contiene sorbitolo).

### **6.2. Incompatibilità**

Non note.

### **6.3. Validità**

3 anni.

#### 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare ad una temperatura inferiore ai 25°C.

#### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/alluminio/poliammide

Confezioni: 4, 6, 10, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40 e 48 compresse orodispersibili.

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

#### 6.7 Istruzioni per l'uso

Nessuna

#### 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd – 103-105 Bath Road, Slough SL1 3UH, Berkshire (UK)

Rappresentante per l'Italia:

Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) S.p.A. – via G. Spadolini 7 – 20141 Milano

#### 8. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AIC n°

035677018	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	4	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL,						
035677020	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	6	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677032	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	10	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677044	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	12	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677057	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	20	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677069	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	24	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677071	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	30	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677083	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	36	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677095	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	40	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677107	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	48	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						
035677210	–	“200 mg compresse orodispersibili menta”	18	compresse	in	blister
PVC/AL/Poliamide/AL						

#### 9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

5 Marzo 2004

#### 10. Data di revisione del testo