

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zorendol 200 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di ibuprofene.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese da 200 mg:

Comprese bianche, ovali, biconvesse, rivestite con film e con un'incisione su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore da lieve a moderato, quali cefalea, compressa cefalea emicranica, mal di denti.

Dismenorrea primaria.

Febbre.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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). Questo medicinale è indicato solo per trattamenti a breve termine, non superiori a 7 giorni, negli adulti. Se i sintomi persistono o peggiorano, consultare il medico. Se un bambino o un adolescente necessitano di questo medicinale per più di 3 giorni, o se i sintomi peggiorano, consultare il medico.

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

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

#### ***Febbre e dolore da lieve a moderato***

*Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni ( $\geq 40$  kg):*

200-400 mg somministrati in una singola dose o 3-4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore. Il dosaggio in caso di cefalea emicranica è: 400 mg somministrati in una singola dose, se necessario 400 mg a intervalli di 4-6 ore.

La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

*Bambini in età compresa tra 6-12 anni ( $> 20$  kg):*

Bambini in età compresa tra 6-9 anni (20-29 kg): 200 mg 1-3 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, secondo la prescrizione del medico.

La dose massima giornaliera non deve superare i 600 mg.

Bambini in età compresa tra 10-12 anni (30-40 kg): 200 mg 1-4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, secondo la prescrizione del medico.

La dose massima giornaliera non deve superare gli 800 mg.

### ***Dismenorrea primaria***

*Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni di età:*

200-400 mg 1-3 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, al bisogno. La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

### ***Popolazione pediatrica***

Zorendol non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ai 6 anni.

### ***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, occorre somministrare la dose minima per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi. 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).

## **4.3 Controindicazioni**

Zorendol 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, orticaria o angioedema) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri 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)
- grave insufficienza epatica o renale
- grave insufficienza cardiaca (IV classe NYHA) o coronaropatia
- ultimo 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.

Zorendol è controindicato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Deve essere evitato l'uso di Zorendol in concomitanza con FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (Cox 2).

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 GI 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, Zorendol deve essere somministrato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio:

- Lupus eritematoso sistemico (LES) o altre malattie autoimmuni
- 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.

#### *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 antiplastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché la patologia può essere aggravata (vedere paragrafo 4.8).

#### *Anziani*

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

### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione 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.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq$  1200 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 soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die).

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

### *Reazioni cutanee*

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. Zorendol deve essere interrotto al primo segno di eruzione cutanea, lesione delle mucose o qualsiasi segno di ipersensibilità.

### *Effetto renale*

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.

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. 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 precipitare uno scompenso renale palese. 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 è seguito in genere da un recupero allo stato pre-trattamento.

### *LES e malattia mista del connettivo*

Il rischio di meningite asettica può essere aumentato in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e malattia mista del connettivo.

### *Meningite asettica*

Sono stati osservati sintomi di meningite asettica, quali rigidità del collo, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento.

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene è stata osservata meningite asettica. Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti.

### *Altre precauzioni*

Nei pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale, rinite cronica, sinusite, polipi nasali, adenoidi o malattie allergiche, possono essere precipitati broncospasmo, orticaria o angioedema.

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

Durante l'impiego di analgesici a lungo termine e a dosi elevate, si può presentare cefalea che non deve essere trattata con dosi elevate di questo medicinale. 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).

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

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, che potrebbe intensificare gli effetti indesiderati dei FANS, in particolare se a carico del tratto gastrointestinale o del sistema nervoso centrale.

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.

### Popolazione pediatrica

Nei bambini e adolescenti disidratati esiste il rischio di danno renale.

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

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

*Acido acetilsalicilico:* 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).

*Altri FANS:* in conseguenza degli effetti sinergici, l'uso concomitante di più FANS può aumentare il rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali. Pertanto, occorre evitare la somministrazione concomitante di ibuprofene con altri FANS (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. La somministrazione di Zorendol 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 Zorendol con preparati contenenti fenitoina o litio può aumentare il livello sierico di questi medicinali. È necessario controllare il livello sierico del litio e si raccomanda di controllare il livello sierico della fenitoina.

*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 della 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 e un antagonista dell'angiotensina II con un medicinale che inibisce la ciclossigenasi può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale ed anche un'insufficienza renale acuta. Questo effetto è in genere reversibile. Tale associazione deve essere usata solo con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere informati della necessità di bere quantità sufficienti di liquidi; occorre prendere in considerazione il monitoraggio periodico dei valori della funzionalità renale nel periodo immediatamente successivo all'inizio della terapia di associazione.

La somministrazione concomitante di Zorendol 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.

*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. 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 ematrosi 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.

*Mifepristone*: i FANS somministrati negli 8-12 giorni successivi al trattamento con mifepristone possono ridurne l'effetto.

*Probenecide o sulfipirazione*: può causare un ritardo nell'eliminazione dell'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).

*Antiaggreganti piastrinici (es. clopidogrel e ticlopidina)*: maggior rischio di 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.

#### **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. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Zorendol non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Zorendol viene assunto da una donna che sta tentando di concepire o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute al livello minimo 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 evolvere in insufficienza renale con oligoidramnios;

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 che determina un ritardo o un prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, Zorendol è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

### *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.

### *Fertilità*

Vi sono alcune evidenze del fatto che i medicinali che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possano causare una compromissione della fertilità femminile in virtù di un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento.

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

L'ibuprofene non ha generalmente effetti avversi sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, siccome ad alti dosaggi possono presentarsi effetti indesiderati quali affaticamento, sonnolenza, vertigini (segnalati come comuni) e disturbi della vista (segnalati come non comuni), in casi isolati la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa. L'effetto è potenziato dall'assunzione concomitante di alcol.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti avversi osservati più comunemente sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, anche letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, 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.

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

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

Gli effetti indesiderati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è 1200 mg.

La valutazione delle reazioni avverse si basa in genere sulla seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

### ***Esami diagnostici***

**Raro:** aumento dell'azoto ureico nel sangue, delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione del calcio sierico, aumento dell'acido urico sierico

### ***Patologie cardiache***

**Molto raro:** palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, edema polmonare acuto, edema

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

**Molto raro:** disturbi ematopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). I primi sintomi o segni possono comprendere: febbre, mal di gola, ulcere



alla superficie della bocca, sintomi simil-influenzali, grave affaticamento, sanguinamento nasale e della pelle

*Non nota:* neutropenia

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

*Comune:* cefalea, sonnolenza, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiro, insonnia, irritabilità

*Non nota:* neurite ottica, parestesia, meningite asettica

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

*Non comune:* disturbi della vista

*Raro:* ambliopia tossica

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

*Molto raro:* tinnito

*Non noto:* udito compromesso

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

*Non comune:* rinite, broncospasmo

#### **Patologie gastrointestinali**

*Molto comune:* disturbi gastrointestinali, quali pirosi, dispepsia, dolore addominale e nausea, vomito, flatulenza, diarrea, stipsi

*Comune:* ulcere gastrointestinali, talvolta con sanguinamento e perforazione (vedere paragrafo 4.4), perdita di sangue occulta che può portare ad anemia, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, colite, esacerbazione delle malattie infiammatorie intestinali, complicazioni dei diverticoli del colon (perforazione, fistola)

*Non comune:* gastrite

*Molto raro:* esofagite, pancreatite, stenosi intestinali.

#### **Patologie renali e urinarie**

*Non comune:* sviluppo di edema, in particolare nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale

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

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

*Non comune:* fotosensibilità

*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)

#### **Patologie vascolari**

*Molto raro:* ipertensione

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

*Non comune:* reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, prurito, porpora ed esantema, nonché attacchi d'asma (talvolta con ipotensione)

*Rara:* lupus eritematoso sistemico

*Molto raro:* gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono comprendere: edema al viso, gonfiore della lingua, gonfiore interno della laringe con restringimento delle vie respiratorie, dispnea, tachicardia, calo della pressione arteriosa fino al punto di shock potenzialmente letale

### **Patologie epatobiliari**

*Molto raro:* disfunzione epatica, danno epatico, in particolare con l'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta, ittero

### **Disturbi psichiatrici**

*Rara:* depressione, stato confusionale, allucinazioni

*Non nota:* ansia

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

*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 l'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**

### *Sintomi*

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantità clinicamente importanti di FANS svilupperà al massimo nausea, vomito, dolore epigastrico o, più raramente, diarrea. Possono verificarsi anche tinnito, cefalea, capogiro, vertigini e sanguinamento gastrointestinale. In caso di avvelenamento più serio, si è osservata tossicità a carico del sistema nervoso centrale, che si manifesta come sonnolenza, talvolta agitazione e disorientamento o coma. Talvolta i pazienti sviluppano convulsioni. I bambini possono sviluppare anche crampi mioclonici. Nell'avvelenamento serio, può verificarsi acidosi metabolica e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa delle azioni dei fattori di coagulazione circolanti. Possono verificarsi insufficienza renale acuta, danno epatico, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi. Nei pazienti asmatici è possibile un'esacerbazione della condizione.

### *Trattamento*

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e deve comprendere il mantenimento della pervietà delle vie respiratorie e il monitoraggio dei segni cardiaci e vitali fino alla stabilizzazione. Se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione di oltre 400 mg per kg di peso corporeo, è indicata la lavanda gastrica o la somministrazione orale di carbone attivo. Se Zorendol è già stato assorbito, si devono somministrare sostanze alcaline per favorire l'escrezione dell'ibuprofene acido nelle urine. Se sono presenti convulsioni frequenti o prolungate, devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa. Per l'asma devono essere somministrati broncodilatatori. Non è disponibile alcun antidoto specifico.

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

## **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. 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'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.

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

mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

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*

L'ibuprofene viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale; le concentrazioni sieriche di picco si osservano 1-2 ore dopo la somministrazione.

### *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 (idrossilazione, carbossilazione).

### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione è di circa 2,5 ore negli individui sani. 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.

Nei test sugli animali, la tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene è stata mostrata prevalentemente come danno e ulcere del tratto gastrico.

I test in vitro e in vivo non hanno mostrato alcun segno clinicamente significativo di mutagenicità dell'ibuprofene. Inoltre, non sono stati osservati effetti cancerogeni nei topi e nei ratti.

L'ibuprofene inibisce l'ovulazione nei conigli e compromette l'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto e topo). Nei test di riproduzione condotti su ratti e conigli, l'ibuprofene ha mostrato di attraversare la placenta. Con l'uso di dosi tossiche per la madre, le malformazioni si verificano con maggiore frequenza (difetti del setto ventricolare).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Idrossipropilcellulosa

Sodio laurilsolfato

Croscarmellosa sodica

Talco

Rivestimento con film [Opadry (bianco) 06B28499]  
Ipromellosa  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 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

Blister opachi in PVC/alluminio.

Blister trasparenti in PVC/alluminio.

Contenitori per compresse (HDPE) con tappi in polipropilene.

*Confezioni:*

Blister:

6, 10, 12, 20, 24, 30, 36, 50 e 100 compresse rivestite con film.

Contenitori per compresse:

10, 20, 30 e 50 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., Via San Giuseppe 102 - 21047 Saronno (VA)

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

039903012 - " 200 mg compresse rivestite con film " 6 compresse in blister pvc/al  
039903024 - " 200 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in blister pvc/al  
039903036 - " 200 mg compresse rivestite con film " 12 compresse in blister pvc/al  
039903048 - " 200 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in blister pvc/al  
039903051 - " 200 mg compresse rivestite con film " 24 compresse in blister pvc/al  
039903063 - " 200 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in blister pvc/al  
039903238 - " 200 mg compresse rivestite con film " 36 compresse in blister pvc/al  
039903075 - " 200 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in blister pvc/al  
039903240 - " 200 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in blister pvc/al  
039903087 - " 200 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in flacone HDPE  
039903099 - " 200 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in flacone HDPE  
039903101 - " 200 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in flacone HDPE  
039903113 - " 200 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in flacone HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 22/04/2011

Data del rinnovo più recente: 15/10/2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zorendol 400 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di ibuprofene.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese da 400 mg:

Comprese bianche, ovali, biconvesse, rivestite con film e con un'incisione su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore da lieve a moderato, quali cefalea, compresa cefalea emicranica, mal di denti.

Dismenorrea primaria.

Febbre.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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). Questo medicinale è indicato solo per trattamenti a breve termine, non superiori a 7 giorni. Se i sintomi persistono o peggiorano, consultare il medico. Se un bambino o un adolescente necessitano di questo medicinale per più di 3 giorni, o se i sintomi peggiorano, consultare il medico.

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

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

#### ***Febbre e dolore da lieve a moderato***

*Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni ( $\geq 40$  kg):*

200-400 mg somministrati in una singola dose o 3-4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore. Il dosaggio in caso di cefalea emicranica è: 400 mg somministrati in una singola dose, se necessario 400 mg a intervalli di 4-6 ore.

La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

#### ***Dismenorrea primaria***

*Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni di età:*

200-400 mg 1-3 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, al bisogno. La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

### Popolazione pediatrica

Zorendol compresse rivestite con film non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ai 12 anni.

### 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, occorre somministrare la dose minima per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi. 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).

## **4.3 Controindicazioni**

Zorendol 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, orticaria o angioedema) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri 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)
- grave insufficienza epatica o renale
- grave insufficienza cardiaca (IV classe NYHA) o coronaropatia
- ultimo 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.

Zorendol è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Deve essere evitato l'uso di Zorendol in concomitanza con FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (Cox 2).

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 GI 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, Zorendol deve essere somministrato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio:

- Lupus eritematoso sistemico (LES) o altre malattie autoimmuni
- 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.

#### *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 antiplastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché la patologia può essere aggravata. (Vedere paragrafo 4,8)

#### *Anziani*

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

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione 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.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq$  1200 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 soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die). Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

#### *Reazioni cutanee*

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. Zorendol deve essere interrotto al primo segno di eruzione cutanea, lesione delle mucose o qualsiasi segno di ipersensibilità.

#### *Effetto renale*

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.

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. 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 precipitare uno scompenso renale palese. 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 è seguito in genere da un recupero allo stato pre-trattamento.

#### *LES e malattia mista del connettivo*

Il rischio di meningite asettica può essere aumentato in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e malattia mista del connettivo.

#### *Meningite asettica*

Sono stati osservati sintomi di meningite asettica, quali rigidità del collo, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento.

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene è stata osservata meningite asettica. Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti.

#### *Altre precauzioni*

Nei pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale, rinite cronica, sinusite, polipi nasali, adenoidi o malattie allergiche, possono essere precipitati broncospasmo, orticaria o angioedema.

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

Durante l'impiego di analgesici a lungo termine e a dosi elevate, si può presentare cefalea che non deve essere trattata con dosi elevate di questo medicinale. 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).

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

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, che potrebbe intensificare gli effetti indesiderati dei FANS, in particolare se a carico del tratto gastrointestinale o del sistema nervoso centrale.

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.

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini e adolescenti disidratati esiste il rischio di danno renale.

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

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

*Acido acetilsalicilico:* 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).

*Altri FANS:* in conseguenza degli effetti sinergici, l'uso concomitante di più FANS può aumentare il rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali. Pertanto, occorre evitare la somministrazione concomitante di ibuprofene con altri FANS (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. La somministrazione di Zorendol 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 Zorendol con preparati contenenti fenitoina o litio può aumentare il livello sierico di questi medicinali. È necessario controllare il livello sierico del litio e si raccomanda di controllare il livello sierico della fenitoina.

*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 della 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 e un antagonista dell'angiotensina II con un medicinale che inibisce la ciclossigenasi può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale ed anche un'insufficienza renale acuta. Questo effetto è in genere reversibile. Tale associazione deve essere usata solo con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere informati della necessità di bere quantità sufficienti di liquidi; occorre prendere in considerazione il monitoraggio periodico dei valori della funzionalità renale nel periodo immediatamente successivo all'inizio della terapia di associazione.

La somministrazione concomitante di Zorendol 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.

*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. 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 ematrosi ed ematoma nei pazienti emofiliaci 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.

*Mifepristone:* i FANS somministrati negli 8-12 giorni successivi al trattamento con mifepristone possono ridurre l'effetto.

*Probenecide o sulfipirazone:* può causare un ritardo nell'eliminazione dell'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).

*Antiaggreganti piastrinici (es. clopidogrel e ticlopidina):* maggior rischio di 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.

#### **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. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Zorendol non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Zorendol viene assunto da una donna che sta tentando di concepire o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute al livello minimo 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 evolvere in insufficienza renale con oligoidramnios;

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 che determina un ritardo o un prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, Zorendol è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

##### *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.

##### *Fertilità*

Vi sono alcune evidenze del fatto che i medicinali che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possano causare una compromissione della fertilità femminile in virtù di un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento.

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

L'ibuprofene non ha generalmente effetti avversi sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, siccome ad alti dosaggi possono presentarsi effetti indesiderati quali affaticamento, sonnolenza, vertigini (segnalati come comuni) e disturbi della vista (segnalati come non comuni), in casi isolati la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa. L'effetto è potenziato dall'assunzione concomitante di alcol.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti avversi osservati più comunemente sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, anche letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, 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.

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

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

Gli effetti indesiderati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è 1200 mg.

La valutazione delle reazioni avverse si basa in genere sulla seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

#### **Esami diagnostici**

*Raro:* aumento dell'azoto ureico nel sangue, delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione del calcio sierico, aumento dell'acido urico sierico

#### **Patologie cardiache**

*Molto raro:* palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, edema polmonare acuto, edema

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

*Molto raro:* disturbi ematopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). I primi sintomi o segni possono comprendere: febbre, mal di gola, ulcere alla superficie della bocca, sintomi simil-influenzali, grave affaticamento, sanguinamento nasale e della pelle

*Non nota:* neutropenia

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

*Comune:* cefalea, sonnolenza, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiro, insonnia, irritabilità

*Non nota:* neurite ottica, parestesia, meningite asettica

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

*Non comune:* disturbi della vista

*Raro:* ambliopia tossica

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

*Molto raro:* tinnito

*Non noto:* udito compromesso

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

*Non comune:* rinite, broncospasmo

### **Patologie gastrointestinali**

*Molto comune:* disturbi gastrointestinali, quali pirosi, dispepsia, dolore addominale e nausea, vomito, flatulenza, diarrea, stipsi

*Comune:* ulcere gastrointestinali, talvolta con sanguinamento e perforazione (vedere paragrafo 4.4), perdita di sangue occulta che può portare ad anemia, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, colite, esacerbazione delle malattie infiammatorie intestinali, complicazioni dei diverticoli del colon (perforazione, fistola)

*Non comune:* gastrite

*Molto raro:* esofagite, pancreatite, stenosi intestinali.

### **Patologie renali e urinarie**

*Non comune:* sviluppo di edema, in particolare nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale

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

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

*Non comune:* fotosensibilità

*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)

### **Patologie vascolari**

*Molto rara:* ipertensione

### **Disturbi del sistema immunitario**

*Non comune:* reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, prurito, porpora ed esantema, nonché attacchi d'asma (talvolta con ipotensione)

*Raro:* lupus eritematoso sistemico

*Molto raro:* gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono comprendere: edema al viso, gonfiore della lingua, gonfiore interno della laringe con restringimento delle vie respiratorie, dispnea, tachicardia, calo della pressione arteriosa fino al punto di shock potenzialmente letale

### **Patologie epatobiliari**

*Molto raro:* disfunzione epatica, danno epatico, in particolare con l'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta, ittero

### **Disturbi psichiatrici**

*Raro:* depressione, confusione, allucinazioni

*Non noto:* ansia

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

*Non noto:* 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 l'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

### *Sintomi*

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantità clinicamente importanti di FANS svilupperà al massimo nausea, vomito, dolore epigastrico o, più raramente, diarrea. Possono verificarsi anche tinnito, cefalea, capogiro, vertigini e sanguinamento gastrointestinale. In caso di avvelenamento più serio, si è osservata tossicità a carico del sistema nervoso centrale, che si manifesta come sonnolenza, talvolta agitazione e disorientamento o coma. Talvolta i pazienti sviluppano convulsioni. I bambini possono sviluppare anche crampi mioclonici.

Nell'avvelenamento serio, può verificarsi acidosi metabolica e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa delle azioni dei fattori di coagulazione circolanti. Possono verificarsi insufficienza renale acuta, danno epatico, ipotensione, depressione respiratoria e cianosi.

Nei pazienti asmatici è possibile un'esacerbazione della condizione.

### *Trattamento*

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e deve comprendere il mantenimento della pervietà delle vie respiratorie e il monitoraggio dei segni cardiaci e vitali fino alla stabilizzazione. Se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione di oltre 400 mg per kg di peso corporeo, è indicata la lavanda gastrica o la somministrazione orale di carbone attivo. Se Zorendol è già stato assorbito, si devono somministrare sostanze alcaline per favorire l'escrezione dell'ibuprofene acido nelle urine. Se sono presenti convulsioni frequenti o prolungate, devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa. Per l'asma devono essere somministrati broncodilatatori. Non è disponibile alcun antidoto specifico.

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

## 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. 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'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.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

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*

L'ibuprofene viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale; le concentrazioni sieriche di picco si osservano 1-2 ore dopo la somministrazione.

### *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 (idrossilazione, carbossilazione).

### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione è di circa 2,5 ore negli individui sani. 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.

Nei test sugli animali, la tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene è stata mostrata prevalentemente come danno e ulcere del tratto gastrico.

I test in vitro e in vivo non hanno mostrato alcun segno clinicamente significativo di mutagenicità dell'ibuprofene. Inoltre, non sono stati osservati effetti cancerogeni nei topi e nei ratti.

L'ibuprofene inibisce l'ovulazione nei conigli e compromette l'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto e topo). Nei test di riproduzione condotti su ratti e conigli, l'ibuprofene ha mostrato di attraversare la placenta. Con l'uso di dosi tossiche per la madre, le malformazioni si verificano con maggiore frequenza (difetti del setto ventricolare).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Idrossipropilcellulosa  
Sodio laurilsolfato  
Croscarmellosa sodica  
Talco

#### *Rivestimento con film [Opadry (bianco) 06B28499]*

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 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**

Blister opachi in PVC/alluminio.

Blister trasparenti in PVC/alluminio.

Contenitori per compresse (HDPE) con tappi in polipropilene.

*Confezioni:*

Blister:

6, 10, 12, 20, 24, 30, 36, 50 e 100 compresse rivestite con film.

Contenitori per compresse:

10, 20, 30 e 50 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Aurobindo Pharma (Italia) Srl - Via San Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA)

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

039903125 - " 400 mg compresse rivestite con film "10 compresse in flacone HDPE

039903137 - " 400 mg compresse rivestite con film "20 compresse in flacone HDPE

039903149 - " 400 mg compresse rivestite con film "30 compresse in flacone HDPE

039903152 - " 400 mg compresse rivestite con film "50 compresse in flacone HDPE

039903164 - " 400 mg compresse rivestite con film " 6 compresse in blister pvc/al

039903176 - " 400 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in blister pvc/al

039903188 - " 400 mg compresse rivestite con film " 12 compresse in blister pvc/al

039903190 - " 400 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in blister pvc/al

039903202 - " 400 mg compresse rivestite con film " 24 compresse in blister pvc/al

039903214 - " 400 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in blister pvc/al

039903253 - " 400 mg compresse rivestite con film " 36 compresse in blister pvc/al

039903226 - " 400 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in blister pvc/al

039903265 - " 400 mg compresse rivestite con film "100 compresse in blister pvc/al

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

Data della prima autorizzazione: 22/04/2011

Data del rinnovo più recente: 15/10/2015

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