

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibuprofene Aurobindo Pharma 400 mg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 400 mg di ibuprofene.

Eccipienti con effetto noto: Ogni capsula contiene 79,20 mg di sorbitolo.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Capsule di gelatina molle chiare, trasparenti, di forma ovale, misura '12', con stampato "I400" con inchiostro nero commestibile, contenenti un liquido viscoso chiaro, da incolore a giallo pallido [la dimensione è: 14,85 x 10 mm].

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ibuprofene Aurobindo Pharma è indicato per il trattamento sintomatico di breve durata del dolore da lieve a moderato quale per esempio mal di testa, influenza, mal di denti, dismenorrea e febbre, negli adulti e negli adolescenti con peso corporeo  $\geq 40$  kg (di età pari o superiore a 12 anni).

Ibuprofene Aurobindo Pharma è inoltre indicato negli adulti per il trattamento del dolore da lieve a moderato durante l'emicrania con o senza aura.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### Dolore da lieve a moderato e/o febbre

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

La dose singola raccomandata è di 400 mg (1 capsula) che può essere presa, se necessario, fino a 3 volte al giorno ad intervalli di 6-8 ore. La dose massima giornaliera di 1200 mg (3 capsule) non deve essere superata nell'arco di 24 ore.

Negli adolescenti, se questo medicinale è necessario per più di 3 giorni o se i sintomi peggiorano, è consigliabile consultare un medico.

Negli adulti, se il dolore persiste per più di cinque giorni o se peggiora, o se la febbre persiste per più di tre giorni oppure in caso di nuova malattia, si consiglia al paziente di consultare il medico.

##### **Emicrania:**

### *Adulti*

Una capsula da 400 mg da assumere il prima possibile, all'inizio dell'attacco di emicrania. Se un paziente non trova sollievo dopo la prima dose, non deve essere assunta una seconda dose durante lo stesso attacco. Tuttavia, l'attacco può essere gestito con un altro trattamento che non sia un farmaco antinfiammatorio non steroideo o l'acido acetilsalicilico.

Se un paziente ha trovato sollievo ma i sintomi si ripresentano, può essere presa una seconda dose, a condizione che si mantenga un intervallo di almeno 8 ore tra le 2 dosi.

La durata del trattamento non deve superare i 3 giorni.

### *Popolazione pediatrica*

Ibuprofene Aurobindo Pharma non è indicato per adolescenti di peso corporeo inferiore a 40 kg o per bambini di età inferiore a 12 anni.

Altre forme farmaceutiche/altri dosaggi possono essere più appropriati per la somministrazione a questa popolazione.

### *Anziani*

Non sono richieste particolari modifiche del dosaggio. A causa dei possibili effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4), i soggetti anziani devono essere attentamente monitorati.

### *Insufficienza renale*

Nei pazienti con danno della funzione renale lieve o moderato, non sono richieste particolari modifiche del dosaggio, ma deve essere usata cautela (vedere paragrafo 4.4). Ibuprofene è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3).

### *Insufficienza epatica*

Nei pazienti con danno della funzione epatica lieve o moderato, non sono richieste particolari modifiche del dosaggio, ma deve essere usata cautela (vedere paragrafo 4.4). Ibuprofene è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

### **Modo di somministrazione:**

Uso orale.

Solo per uso a breve termine.

Le capsule vanno deglutite intere, con abbondante acqua, preferibilmente durante un pasto. Le capsule non devono essere masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che hanno precedentemente mostrato reazioni di ipersensibilità (es. broncospasmo, angioedema, rinite, orticaria o asma) in risposta all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente o in atto (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione, correlati ad una precedente terapia con FANS.
- Grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (classe IV dell'NYHA) (vedere paragrafo 4.4).
- Emorragia cerebrovascolare o altri episodi di sanguinamento attivo.
- Disturbi non chiari della formazione del sangue.
- Grave disidratazione (per vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).
- Durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento, necessaria a ottenere il controllo dei sintomi (vedere gli effetti sul tratto gastrointestinale e sul sistema cardiovascolare).

Si richiede cautela durante la somministrazione di ibuprofene in pazienti che presentano le seguenti condizioni, che potrebbero peggiorare:

- patologia congenita del metabolismo porfirinico (es. porfiria acuta intermittente);
- disturbi della coagulazione del sangue (ibuprofene può prolungare la durata del sanguinamento);
- subito dopo interventi chirurgici importanti;
- lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo (es. rischio aumentato di meningite asettica) (vedere paragrafo 4.8);
- ipertensione e/o compromissione cardiaca, in quanto la funzione renale può peggiorare (vedere paragrafi 4.3 e 4.8);
- in pazienti che soffrono di febbre da fieno, polipi nasali o malattie croniche ostruttive delle vie respiratorie, dato che per tali pazienti esiste un maggior rischio di reazioni allergiche. Tali reazioni possono presentarsi come attacchi d'asma (il cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke o orticaria;
- in pazienti che presentano reazioni allergiche ad altre sostanze, poiché per tali pazienti esiste un maggior rischio che si verifichino reazioni di ipersensibilità in seguito all'uso di ibuprofene.

#### Popolazione pediatrica

Esiste un rischio di insufficienza renale nei bambini e negli adolescenti disidratati.

#### Anziani

I soggetti anziani presentano una maggior frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali.

#### Effetti respiratori

Il broncospasmo può essere accelerato in pazienti sofferenti o con un'anamnesi di asma bronchiale o patologia allergica.

#### Altri FANS

L'uso di ibuprofene in concomitanza con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, aumenta il rischio di reazioni avverse e deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibuprofene Aurobindo Pharma può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Ibuprofene Aurobindo Pharma è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

#### Compromissione renale

Compromissione renale, poiché la funzionalità renale può deteriorarsi ulteriormente (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In termini generali, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare l'associazione di diverse sostanze attive analgesiche, può portare ad un danno renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Questo rischio può aumentare sotto sforzo fisico associato con perdita di sali e disidratazione. Pertanto deve essere evitato.

#### Compromissione epatica

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

È appropriato sospendere la terapia con ibuprofene quando si verifica deterioramento della funzionalità epatica in concomitanza con la sua somministrazione. Dopo la sospensione del trattamento, lo stato di salute di solito si normalizza. È appropriato anche un monitoraggio occasionale della glicemia.

### Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Si richiede particolare cautela (discutere con il medico o il farmacista) prima di iniziare il trattamento in pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, perché in associazione alla terapia con FANS sono state segnalate ritenzione idrica, ipertensione ed edema

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, soprattutto ad una dose elevata (2400 mg/die), può essere associato ad un leggero aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non indicano che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq 1200$  mg/die) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

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

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

### Alterazione della fertilità femminile

Per la potenziale alterazione della fertilità femminile, vedere il paragrafo 4.6.

### Effetti gastrointestinali (GI)

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn), poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante la terapia, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali.

Nei pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani, il rischio di emorragia GI, ulcerazione o perforazione è maggiore con l'aumento delle dosi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

È opportuno considerare l'uso concomitante di agenti protettivi (es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica), sia per questi pazienti sia per i pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di ASA o altre sostanze attive che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

I pazienti con storia di tossicità GI, in particolare se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo di natura gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

È necessaria cautela nel trattamento di pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina o agenti antiaggreganti come l'ASA (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione GI in pazienti che assumono ibuprofene, il trattamento deve essere sospeso.

### Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, come dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio di queste reazioni: infatti l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti

ibuprofene. L'uso di ibuprofene deve essere sospeso alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### Altre osservazioni

In rari casi sono state osservate gravi reazioni acute di ipersensibilità (per esempio shock anafilattico). La terapia deve essere sospesa ai primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo assunzione/somministrazione di ibuprofene. Le procedure mediche adeguate alla sintomatologia devono essere eseguite da personale specializzato.

L'ibuprofene può inibire temporaneamente la funzionalità piastrinica (aggregazione dei trombociti). Pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione.

Nella somministrazione prolungata dell'ibuprofene, si raccomanda un controllo regolare dei parametri epatici, della funzionalità renale e della conta delle cellule sanguigne.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea può causarne un peggioramento. Se si verifica o si sospetta tale situazione, si deve ottenere consiglio medico e il trattamento deve essere sospeso. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci (*medication overuse headache*, MOH) deve essere sospettata in pazienti che hanno cefalee frequenti o giornaliere nonostante (o a causa) dell'uso regolare di medicinali per la cefalea. La MOH non deve essere trattata aumentando il dosaggio del medicinale.

Durante il trattamento con ibuprofene, alcuni casi con sintomi di meningite asettica, come rigidità nucale, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento, sono stati osservati in pazienti con disturbi preesistenti di tipo autoimmune (come lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo).

Il consumo di alcol deve essere evitato poiché può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, specialmente quelli relativi al tratto gastrointestinale o al sistema nervoso centrale.

I pazienti in trattamento con ibuprofene devono riportare al medico i segni o sintomi di ulcera gastrointestinale o di sanguinamento, di visione annebbiata o altri sintomi oculari, rash cutaneo, aumento di peso o edema.

Se compaiono problemi alla visione, annebbiamento della vista, scotoma o malfunzionamento della percezione dei colori, è necessaria l'interruzione del trattamento.

Ibuprofene Aurobindo Pharma contiene 79,20 mg di sorbitolo per ogni capsula. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

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

##### 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 ci siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati dalla 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 viene considerato probabile in seguito ad uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

##### Altri FANS inclusi salicilati e inibitori selettivi della cicloossigenasi-2

Evitare l'uso concomitante di due o più FANS, perché può aumentare il rischio di ulcere gastrointestinali e di sanguinamento dovuti ad un effetto sinergico (vedere paragrafo 4.4).

### Anticoagulanti

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

### Diuretici, ACE inibitori, beta bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II:

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per es. 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 cicloossigenasi, può avere come conseguenza un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, l'associazione 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 con cadenza regolare.

### Diuretici risparmiatori di potassio

La somministrazione concomitante di ibuprofene e diuretici risparmiatori di potassio può portare a iperpotassiemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).

### Corticosteroidi

Aumento del rischio di reazioni avverse, specialmente del tratto gastrointestinale (ulcerazione o emorragia gastrointestinale) (vedere paragrafo 4.4).

### Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

### Digossina

I FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici di digossina. Un controllo della digossina sierica non è richiesto, come regola, nell'uso corretto (massimo 4 giorni).

### Moclobemide

Aumenta l'effetto di ibuprofene.

### Fenitoina

L'uso concomitante di ibuprofene con preparazioni di fenitoina può aumentare i livelli sierici di fenitoina. Un controllo della fenitoina sierica non è richiesto, come regola, nell'uso corretto (massimo 4 giorni).

### Litio

Vi è evidenza di potenziali aumenti dei livelli plasmatici di litio. Un controllo del litio sierico non è richiesto, come regola, nell'uso corretto (massimo 4 giorni).

### Metotrexato

La somministrazione di ibuprofene entro 24 ore prima della somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento della concentrazione di metotrexato e a un aumento degli effetti tossici.

### Ciclosporina

Il rischio di un effetto dannoso sui reni dovuto alla ciclosporina viene aumentato dalla co-somministrazione di alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei. Questo effetto non può essere escluso anche per l'associazione della ciclosporina con l'ibuprofene.

### Colestiramina

Il trattamento concomitante con colestiramina e ibuprofene determina un assorbimento prolungato e ridotto (25%) dell'ibuprofene. I medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno un'ora.

### Mifepristone

I FANS non devono essere usati per 8-12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone, perché i FANS possono ridurre l'effetto di mifepristone.

#### Sulfinpirazone

I medicinali che contengono sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.

#### Probenecid

I medicinali che contengono probenecid possono ridurre l'escrezione dei FANS e possono aumentare le loro concentrazioni sieriche.

#### Tacrolimus

Possibile aumento del rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono co-somministrati con tacrolimus.

#### Zidovudina

Aumentato rischio di tossicità ematologica quando i FANS vengono co-somministrati con zidovudina. Si raccomanda una conta delle cellule del sangue 1-2 settimane dopo l'inizio della co-somministrazione.

Ci sono indicazioni di un aumento del rischio di emartrosi ed ematoma in pazienti HIV positivi con emofilia in trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

#### Ritonavir

Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di FANS.

#### Estratti di erbe

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

#### Inibitori del CYP2C9

La somministrazione concomitante di ibuprofene con inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9) è stato dimostrato un aumento dell'esposizione a S(+)- ibuprofene di circa l'80-100%. La riduzione della dose di ibuprofene deve essere presa in considerazione quando vengono somministrati contemporaneamente potenti inibitori del CYP2C9, in particolare quando ibuprofene ad alte dosi viene somministrato con voriconazolo o fluconazolo.

#### Sulfaniluree

I FANS possono sia aumentare che diminuire l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Si consiglia cautela in caso di trattamento simultaneo.

#### Antibiotici chinolonici

Dati negli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con gli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un aumento del rischio di sviluppare convulsioni.

#### Alcol, bifosfonati, oxpentifillina (pentossifillina) e sulfinpirazone

Possono potenziare gli effetti gastrointestinali e il rischio di sanguinamento o ulcerazione.

#### Baclofene

Aumento della tossicità del baclofene.

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

#### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati provenienti da studi epidemiologici evidenziano un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha indotto un aumento della perdita pre- e post-impianto e mortalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi, è stato riportato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, compresa quella cardiovascolare.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato, se non in casi strettamente necessari. Qualora l'ibuprofene venga utilizzato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

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

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

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

#### Allattamento

Solo piccole quantità di ibuprofene e dei prodotti del suo metabolismo vengono escrete nel latte materno. Ad ora non sono noti effetti dannosi nel lattante. Di conseguenza, ibuprofene può essere utilizzato durante l'allattamento per il trattamento di dolore e febbre a breve termine e alle dosi raccomandate. La sicurezza per uso prolungato non è stata stabilita.

#### Fertilità

Vi sono evidenze che mostrano che i farmaci che inibiscono la cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare compromissione della fertilità femminile a seguito di un effetto sull'ovulazione. Questo evento è però reversibile con la sospensione del trattamento.

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

L'ibuprofene ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, poiché a dosaggi elevati possono verificarsi effetti collaterali come affaticamento, sonnolenza, disturbi visivi (riportati come comuni), la capacità di guidare e usare macchinari può risultare compromessa in casi individuali. Questo effetto viene potenziato dal consumo simultaneo di alcol.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati 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 per lo più dose-dipendenti e variano individualmente. In particolare il rischio di emorragia gastrointestinale è dipendente dalla dose 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 (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).



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

Alcuni degli effetti indesiderati sotto riportati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è di 1200 mg rispetto alla terapia ad alte dosi nei pazienti con reumatismi.

La valutazione delle reazioni avverse si basa in genere sulle seguenti frequenze:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

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).

# Vedere 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' più sotto.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Infezioni e infestazioni</b>					Meningite asettica, specialmente in pazienti con lupus eritematoso disseminato	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					Patologie ematopoietiche (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi) #	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni di ipersensibilità quali prurito, orticaria, porpora ed esantema, così come attacchi d'asma (a volte con ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Sindrome da lupus eritematoso	Gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono comprendere: edema facciale, gonfiore della lingua, gonfiore laringeo interno con costrizione delle vie aeree, dispnea, tachicardia, caduta della pressione sanguigna fino al punto di shock pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.4). Esacerbazione di infiammazioni	

					correlate all'infezione (es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei #	
<b>Disturbi psichiatrici</b>				Depressione, confusione, allucinazioni, reazioni psicotiche		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Mal di testa (vedere paragrafo 4.4), sonnolenza, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiri, insonnia, irritabilità			Meningite asettica#	
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi #	Ambliopia tossica		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				Tinnito		
<b>Patologie cardiache</b>					Palpitazioni, insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4), infarto del miocardio, edema polmonare acuto, edema (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie vascolari</b>					Ipertensione arteriosa (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Rinite, broncospasmo			
<b>Patologie gastro-intestinali</b>	Disturbi gastro-intestinali quali bruciore di stomaco,	Ulcere gastro-intestinali, talvolta con sanguinamento o perforazione (vedere	Gastrite		Esofagite, pancreatite, stenosi intestinale	

	dispepsia, dolore addominale e nausea, vomito, flatulenza, diarrea, stipsi	paragrafo 4.4), perdita di sangue occulto che può portare ad anemia, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, colite, esacerbazione della malattia infiammatoria intestinale, complicanze dei diverticoli del colon (perforazione, fistola)				
<b>Patologie epatobiliari</b>					Disfunzione epatica, danno epatico specialmente nell'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta, ittero	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					Gravi forme di reazioni cutanee (eritema multiforme, dermatite esfoliativa, reazioni bollose inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), alopecia, fascite necrotizzante (vedere paragrafo 4.4). Gravi infezioni della pelle con complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante le infezioni da varicella	Reazione avversa con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), reazioni di fotosensibilità
<b>Patologie</b>			Sviluppo di	Necrosi papillare		

<b>renali e urinarie</b>			edema, specialmente in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata ad insufficienza renale #	renale #		
<b>Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali</b>					Disturbi mestruali	
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					Edema, infiammazione, edema periferico	
<b>Esami diagnostici</b>				Aumento dell'azotemia, delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei valori di emoglobina ed ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione della calcemia, aumento dell'acido urico sierico		

Gli studi clinici suggeriscono che l'ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die) e il trattamento a lungo termine possono essere associati ad un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

#### **Descrizione di reazioni avverse selezionate**

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

I primi sintomi o segni possono includere: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, grave affaticamento, sanguinamento nasale e cutaneo. Queste discrasie ematiche possono manifestarsi in particolare dopo l'uso a lungo termine di dosi elevate. Nella terapia a lungo termine, l'esame del sangue deve essere eseguito regolarmente (vedere paragrafo 4.4).

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

Possono essere collegati al meccanismo d'azione dei FANS. Se, durante la somministrazione di ibuprofene, si verificano i segni di un'infezione o si aggravano, si raccomanda ai pazienti di consultare immediatamente il medico. Andrebbe verificato se è presente un'indicazione per la terapia antinfettiva/antibiotica.

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

Durante il trattamento con ibuprofene sono stati osservati sintomi di meningite asettica, come rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o annebbiamento della coscienza. I pazienti con disturbi autoimmuni del collagene (LES, malattia mista del tessuto connettivo) sembrano esserne predisposti.

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

Sono stati osservati disturbi oculari reversibili come ambliopia tossica, visione offuscata e cambiamenti nella percezione del colore. In caso di tali reazioni, l'uso di ibuprofene deve essere interrotto.

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

Possono verificarsi vari gradi di compromissione della funzione renale, in particolare durante l'uso a lungo termine di dosi più elevate. Un'improvvisa diminuzione della compromissione renale può anche essere associata ad una reazione di ipersensibilità generalizzata.

#### **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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

Nei bambini, l'ingestione di più di 400 mg/kg può causare sintomi. Negli adulti l'effetto dose-risposta è meno palese. L'emivita in caso di sovradosaggio è di 1,5-3 ore.

#### **Sintomi**

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di FANS non manifesteranno più di nausea, vomito, dolore epigastrico o più raramente, diarrea. Sono anche possibili tinnito, cefalea, e sanguinamento gastrointestinale. In avvelenamenti più gravi si osserva tossicità sul sistema nervoso centrale, che si manifesta con capogiri, sonnolenza, occasionalmente eccitazione disorientamento, perdita di coscienza (nei bambini anche convulsioni miocloniche) o coma. Occasionalmente i pazienti presentano convulsioni. Nell'avvelenamento grave può comparire acidosi metabolica e il tempo di protrombina/ INR può essere prolungato, probabilmente a causa dell'interferenza con le azioni dei fattori circolanti della coagulazione. Possono verificarsi insufficienza renale acuta e danno epatico. Negli asmatici è possibile la riattivazione dell'asma. Inoltre sono possibili anche ipotensione, depressione respiratoria e cianosi.

#### **Trattamento**

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie respiratorie e il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali fino alla stabilizzazione. Lo svuotamento gastrico o la somministrazione orale di carbone attivo sono indicati se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione di più di 400 mg per kg di peso corporeo. Se l'ibuprofene è già stato assorbito, devono essere somministrate sostanze alcaline per favorire l'escrezione di ibuprofene con le urine. Se frequenti e prolungate, le convulsioni devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa. Per l'asma devono essere somministrati broncodilatatori. Non è disponibile un antidoto specifico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

L'ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) che, nei modelli animali convenzionali di infiammazione, ha mostrato di inibire efficacemente la sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore, il gonfiore e la febbre dovuti all'infiammazione. Inoltre, l'ibuprofene inibisce l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP e 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, quando singole dosi di ibuprofene 400 mg sono state somministrate tra le 8 ore prima e i 30 minuti dopo il rilascio immediato di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati dalla 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 viene considerato probabile in seguito ad uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'ibuprofene è lineare alle dosi terapeutiche. Ibuprofene Aurobindo Pharma contiene 400 mg di ibuprofene come soluzione racchiusa in una capsula di gelatina.

#### **Assorbimento:**

La concentrazione sierica massima viene raggiunta molto rapidamente, circa 30 minuti dopo la somministrazione orale.

Dopo una singola dose di 1 capsula da 400 mg, la concentrazione sierica massima è di circa 50 ug/mL. La dieta ritarda l'assorbimento di ibuprofene.

#### **Distribuzione:**

La somministrazione di ibuprofene non dà luogo a fenomeni di accumulo. È legato alle proteine plasmatiche nella proporzione del 99%.

Nel liquido sinoviale, l'ibuprofene si trova con concentrazioni stabili tra la seconda e l'ottava ora dopo l'assunzione, con  $C_{max}$  sinoviale pari a circa un terzo della  $C_{max}$  plasmatica. In donne che allattano, dopo aver assunto 400 mg di ibuprofene ogni 6 ore, la quantità di ibuprofene trovata nel latte è inferiore a 1 mg per 24 ore.

#### **Biotrasformazione:**

L'ibuprofene non ha un effetto di induzione enzimatica. È metabolizzato al 90% come metaboliti inattivi.

#### **Eliminazione:**

L'eliminazione è essenzialmente urinaria. È totale in 24 ore, il 10% in forma invariata e il 90% sotto forma di metaboliti inattivi, essenzialmente coniugati glucuronidi. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

I parametri cinetici dell'ibuprofene non risultano significativamente alterati in caso di insufficienza renale ed epatica. I disturbi osservati non giustificano un cambiamento nel dosaggio.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali, la tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene è stata caratterizzata principalmente da lesioni e ulcere nel tratto gastrointestinale. Studi *in vitro* e *in vivo* non hanno prodotto evidenze clinicamente rilevanti di effetti mutageni dell'ibuprofene. Studi nel ratto e nel topo non hanno

evidenziato effetti cancerogeni a carico dell'ibuprofene. L'ibuprofene ha inibito l'ovulazione nel coniglio e ha causato disturbi nell'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto e topo). Studi sperimentali hanno mostrato che l'ibuprofene attraversa la barriera placentare. Dopo la somministrazione di dosi materne tossiche, si è verificato un aumento dell'incidenza di malformazioni (es. difetti del setto ventricolare) nella progenie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Macrogol 600

Potassio idrossido

#### Involucro della capsula:

Gelatina

Sorbitolo liquido

#### Inchiostro di stampa: Ingredienti dell'inchiostro di stampa (nero):

Ossido di ferro nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)

Ipromellosa 2910 (6 cP)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare ad una temperatura inferiore ai 30 °C.

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

Blister in PVC/PVdC bianco opaco-foglio di alluminio, ulteriormente confezionato in astucci prestampati.

Ibuprofene Aurobindo Pharma è confezionato in confezioni in blister da 10, 12, 14, 20, 30, 36 e 50 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

L'ibuprofene può rappresentare un rischio per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Via San Giuseppe, 102

21047 – Saronno (VA)  
Italia

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

049528019 - "400 mg capsule molli" 10 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al  
049528021 - "400 mg capsule molli" 12 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al  
049528033 - "400 mg capsule molli" 14 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al  
049528045 - "400 mg capsule molli" 20 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al  
049528058 - "400 mg capsule molli" 30 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al  
049528060 - "400 mg capsule molli" 36 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al  
049528072 - "400 mg capsule molli" 50 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al

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

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**