

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FERENS 400 mg compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Ibuprofene sodico diidrato 512,0 mg pari a ibuprofene 400 mg.

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, saccarosio monopalmitato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Come antireumatico in:

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

Come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

2-4 compresse effervescenti al giorno a giudizio del medico.

La dose massima giornaliera non deve superare i 1800 mg. In reumatologia, per migliorare la rigidità mattutina, la prima dose giornaliera viene somministrata al risveglio del paziente; le dosi successive possono essere assunte ai pasti.

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).

Anziani: i FANS devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani che sono più inclini a eventi avversi e sono ad aumentato rischio di emorragia gastrointestinale potenzialmente fatale, ulcerazione o perforazione (vedere paragrafo 4.4).

Se il trattamento è considerato necessario deve essere usata la più bassa dose per la più breve durata necessaria per il controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

La posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Insufficienza renale: in presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

Nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzione renale, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione renale deve essere monitorata.

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzionalità epatica, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la

funzione epatica deve essere monitorata. FERENS è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3)

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

Modo di somministrazione

Sciogliere la compressa in un bicchiere d'acqua e assumere la soluzione subito dopo averla preparata.

4.3. Controindicazioni

- Bambini al di sotto di 12 anni di età.
- Ipersensibilità ai componenti del prodotto e ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico
- Poliposi nasale, angioedema.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Come per altri farmaci antinfiammatori non steroidei è opportuno non somministrare il prodotto a pazienti portatori di ulcera peptica grave o in fase attiva.
- Insufficienza epatica o renale grave.
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).
- Se si manifestano disturbi visivi, segni persistenti di disfunzione epatica o manifestazioni sistemiche quali eosinofilia, rash, ecc., occorre interrompere il trattamento e istituire una terapia idonea.
- Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.
- L'uso di FERENS, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi e' sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere anche paragrafo 4.6).
- La somministrazione di FERENS dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.
- Il consumo di alcol deve essere evitato in quanto può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, soprattutto quelli che interessano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.
- Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

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

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

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

L'uso di FERENS deve essere evitato in concomitanza di FANS inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

- **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

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

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

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di 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 severe**

Sono state segnalate raramente reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, 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 a più alto rischio nelle prime fasi della terapia: 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. FERENS deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica.

- **Effetti renali**

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

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

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali. In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti, con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

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

I pazienti più a rischio di queste reazioni sono quelli con funzionalità renale ridotta, scompenso cardiaco, disfunzioni epatiche, anziani e tutti quei pazienti che prendono diuretici e ACE inibitori. La sospensione della terapia con FANS solitamente viene seguita dal recupero dello stato di pretrattamento.

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

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

- **Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta**

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale fortemente ridotta. In tali pazienti è opportuno ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato.

- **Disturbi respiratori**

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

- **Reazioni di ipersensibilità**

Gli analgesici, antipiretici, FANS, possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, FANS e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale o malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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

Reazioni di ipersensibilità gravi (ad esempio shock anafilattico) sono state osservate raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo somministrazione di ibuprofene il trattamento deve essere interrotto.

Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

- **Effetti ematologici**

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

- **Meningite asettica**

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene sono stati osservati sintomi di meningite asettica.

Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

- **Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti**

Ferens 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 Ferens 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

FERENS 400 mg compresse effervescenti contiene:

- 376 mg di sorbitolo per compressa: ai pazienti intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

- saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

- 50 mg di sodio (2,2 mmol) per compressa equivalente al 2.53% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. - 866 mg di potassio (22 mmol) per compressa. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto con cautela in combinazione con le sostanze elencate di seguito.

- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin o l'eparina (vedere paragrafo 4.4). E' opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici e non associare l'ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS.
- Acido acetilsalicilico, inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2) e altri FANS: queste sostanze possono far aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). E' comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).
- 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 stato considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. *I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.* In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono FERENS in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.
- Fenitoina e litio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparazioni di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici con possibilità di raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia adeguata durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.
- Metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurre la clearance con conseguente aumento del rischio di tossicità.
- Moclobemide: aumenta l'effetto di ibuprofene.
- Aminoglicosidi: i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi aumentandone la tossicità.
- Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glicosidi sierici.
- Colestiramina: la concomitante somministrazione di ibuprofene e colestiramina può prolungare e ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Comunque la rilevanza clinica di tale interazione non è nota.
- Ciclosporine: la somministrazione concomitante di ciclosporina e di alcuni FANS causa un aumentato rischio di danno renale. Questo effetto non può essere escluso per la combinazione di ciclosporina e ibuprofene.
- Estratti vegetali: Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento in associazione a FANS.
- Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, il loro utilizzo dopo la somministrazione di mifepristone può determinare una riduzione dell'effetto del mifepristone. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS e prostaglandine nello stesso giorno non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

- **Antibiotici chinolonici:** dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con gli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- **Sulfaniluree:** i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree. Nel caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.
- **Tacrolimus:** la co-somministrazione di FANS e tacrolimus può determinare un aumento del rischio di nefrotossicità.
- **Zidovudina:** ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi e di ematoma in pazienti emofiliaci HIV positivi in contemporaneo trattamento con Zidovudina ed altri FANS. Si raccomanda un esame ematologico 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento.
- **Ritonavir:** può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei FANS.
- **Probenecid:** rallenta l'escrezione di ibuprofene, con possibile aumento delle loro concentrazioni plasmatiche.
- **Inibitori del CYP2C9:** la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene (substrato del CYP2C9) determinando un aumento dell'esposizione all'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), si è osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene nei casi di co-somministrazione con inibitori forti del CYP2C9.
- **Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifylline):** possono potenziare gli effetti collaterali gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcera.
- **Baclofene:** elevata tossicità del baclofene.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se l'ibuprofene è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e 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 oligo-idroamniosi;

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;

inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Allattamento

Ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine, il rischio di influenza sul neonato sembra improbabile. Se, invece, il trattamento è a più lungo termine, lo svezzamento precoce dovrebbe essere considerato. I FANS devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

L'uso di Ibuprofene può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento.

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

Di norma l'impiego di ibuprofene non altera la capacità di guida né l'uso di altri macchinari. Tuttavia dovrebbero usare cautela quei pazienti la cui attività richiede vigilanza nel caso essi notassero sonnolenza, vertigine o depressione durante la terapia con ibuprofene.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi e sono di seguito riportati utilizzando la seguente convenzione:

- Molto comuni ($\geq 1/10$)
- Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comuni ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
- Molto rari ($< 1/10,000$).

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di FERENS sono stati riportati: senso di peso allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Non comuni: gastriti.

Molto rari: pancreatiti.

Disturbi del sistema immunitario

In seguito a trattamento con FANS sono state riportati i seguenti effetti indesiderati:

- reazione allergica non-specifica e anafilassi
- *non comuni:* reazioni di ipersensibilità come rash di vario tipo, orticaria, prurito, porpora, angioedema, esantema, reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea attacchi d'asma (talvolta con ipotensione).
- *rari:* la sindrome lupus eritematoso
- *molto rari:* gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono includere: edema facciale, gonfiore della lingua, della laringe interna gonfiore con la costrizione delle vie aeree, dispnea, tachicardia, anafilassi, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Patologie cardiache e vascolari

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

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

Molto rari: palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, edema polmonare acuto, edema ipertensione.

Tali fenomeni generalmente tendono a regredire con la sospensione del trattamento.

Altri eventi avversi riportati con minore frequenza e per i quali non è stata necessariamente stabilita una causalità includono:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica.

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia, ansietà

Rari: depressione, stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: capogiro .

Non comuni: parestesia, sonnolenza.

Rari: neurite ottica, meningite asettica.

Infezioni e infestazioni

Rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disturbi autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico e connettivite mista) con sintomi di rigidità nucale, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4). È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni infezione-correlate (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante).

Non comuni: rinite.

Rari: meningite asettica

Patologie dell'apparato respiratorio

Non comuni: broncospasmo, dispnea, apnea.

Patologie dell'occhio

Non comuni: disturbi visivi.

Rari: alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: udito compromesso, tinnito, vertigine.

Patologie epatobiliari

Non comuni: funzione epatica alterata, epatite e ittero.

Molto rari: insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: reazioni di fotosensibilità

Molto rari: reazioni bollose, incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG).

Patologie renali e urinarie

Non comuni: danno della funzione renale e nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: malessere, affaticamento.

Rari: edema.

Sono stati infine riportati: riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, insufficienza renale in pazienti con funzionalità compromessa.

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.

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è

osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore.

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

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

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

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

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

In caso di sovradosaggio è indicata la lavanda gastrica e la correzione degli elettroliti ematici. Non esiste un antidoto specifico per ibuprofene.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: farmaci antinfiammatori ed antireumatici; derivati dell'acido propionico

Codice ATC: M01AE01

Ibuprofene è un analgesico-antiinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico ed è 8-30 volte superiore a quella dell'acido acetilsalicilico.

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi perifericamente.

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 dalla 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, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione 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 clinicamente rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale; assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli serici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rilevato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezza e un massimo di tre ore. L'escrezione è rapida e i livelli serici non mostrano segni di accumulo. Il 44 % di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20 % sotto forma di farmaco come tale.

Nell'animale, dal 16% al 38 % della dose giornaliera viene escreto nelle feci, e dal 38% al 70 % nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg. Tuttavia è importante notare che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale.

Negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno dato rilevanza clinica del potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non è comparsa evidenza degli effetti carcinogeni dell'ibuprofene.

L'ibuprofene porta ad inibizione dell'ovulazione nei conigli, così come disturbo dell'impianto in varie specie animali (conigli, ratti, topi). Ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'ibuprofene passa attraverso la placenta; con dosi tossiche per la madre, è stato osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni (es. difetti del setto ventricolare).

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Potassio carbonato, acido citrico anidro, sorbitolo, saccarina sodica, aroma menta, saccarosio monopalmitato.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il contenitore delle compresse ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente 2 contenitori per compresse in polipropilene con tappo in polietilene con gel di silice - 1 contenitore contiene 15 compresse. Confezione da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMAKOPEA S.p.A., Via Aldo Moro, 11 – 20080 Carpiano (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferens 400 mg compresse effervescenti, 30 compresse: AIC n° 038553018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Gennaio 2002

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/10