

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBUPROFENE MYLAN ITALIA 400 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene:

- Principio attivo: ibuprofene 400 mg;
- Eccipiente con effetto noto: lattosio 26,7 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori muscolari e osteoarticolari, dolori mestruali.

Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

Una compressa 2 - 3 volte al giorno.

Non superare la dose di 1200 mg (3 compresse) nelle 24 ore.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, o nel caso di peggioramento della sintomatologia, deve essere consultato il medico.

Se i sintomi persistono o peggiorano, o se il trattamento con IBUPROFENE MYLAN ITALIA è richiesto per un periodo superiore a 3 giorni in caso di febbre e 5 giorni in caso di dolore, i pazienti adulti devono consultare il medico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IBUPROFENE MYLAN ITALIA nei bambini al di sotto dei 12 anni non è stata ancora stabilita e pertanto IBUPROFENE MYLAN ITALIA è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

Insufficienza renale

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.

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

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. IBUPROFENE MYLAN ITALIA è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Somministrazione orale. Al fine di ottenere una più rapida insorgenza d'azione, la dose può essere assunta a stomaco vuoto. Nei pazienti con sensibilità gastrica si raccomanda di assumere IBUPROFENE MYLAN ITALIA con il cibo.

Assumere IBUPROFENE MYLAN ITALIA con un bicchiere di acqua. Per evitare fastidio orale ed irritazione della gola le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate, rotte o succhiate.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.

Insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).

Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).

Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

Ulcera peptica grave o in fase attiva.

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).

Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Bambini al di sotto dei 12 anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e le sezioni sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come altri FANS, ibuprofene può mascherare segni di infezione.

Con l'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico può verificarsi mal di testa che non deve essere trattato con un incremento del dosaggio del medicinale.

L'assunzione di altri FANS o di alcool in concomitanza con il IBUPROFENE MYLAN ITALIA può determinare un peggioramento degli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

Anziani

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza delle 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.

Per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (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 contemporaneamente farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono IBUPROFENE MYLAN ITALIA, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con una storia di ulcera peptica e altre malattie gastrointestinali (ad esempio colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Usare con cautela anche nei pazienti con difetti della coagulazione.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione, insufficienza cardiaca 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. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici, e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

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

Effetti dermatologici

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Il trattamento con IBUPROFENE MYLAN ITALIA 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.

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Attualmente, il ruolo dei FANS sul peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

Effetti renali

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 della formazione delle prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale che può condurre velocemente a 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.

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

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

Disturbi respiratori

IBUPROFENE MYLAN ITALIA deve essere somministrato con cautela in pazienti con asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche in atto o pregresse perché può insorgere broncospasmo, orticaria o angioedema. 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, antinfiammatori non-steroidi possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato reazioni di ipersensibilità o allergiche dopo l'uso di altre sostanze come ad esempio altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi. Pertanto in tali pazienti è richiesta cautela.

È necessario procedere con cautela nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale o malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema poiché in tali pazienti esiste un maggior rischio che si verifichino reazioni allergiche (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 acute gravi di ipersensibilità (ad esempio shock anafilattico) sono state osservate raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione/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.

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento dei pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta poiché l'utilizzo di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale.

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

Effetti ematologici

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 è stata osservata meningite asettica. Sebbene sia più probabile che 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).

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

Il consumo di alcol deve essere evitato in quanto può intensificare gli effetti indesiderati dei FANS, soprattutto se colpisce il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

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

L'uso di IBUPROFENE MYLAN ITALIA, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione di IBUPROFENE MYLAN ITALIA dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

- ***Corticosteroidi***: possono aumentare il 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). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

- ***Inibitori della COX-2 e altri FANS***: queste sostanze possono causare un aumento del rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (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 considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). È comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).
- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): possono indurre un aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Antiipertensivi, betabloccanti, 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 anziani) la somministrazione di un ACE inibitore, di un betabloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono IBUPROFENE MYLAN ITALIA in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.
I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e nei periodi successivi.
- 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 e possibile 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 durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.
- Metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare di metotrexato e alcune interazioni metaboliche possono verificarsi con conseguente riduzione della clearance del metotrexato e 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 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 antiprostaglandiniche dei FANS può teoricamente determinarsi una diminuzione nell'efficacia del medicinale. L'evidenza limitata suggerisce che la cosomministrazione di

FANS nel giorno di somministrazione delle prostaglandine 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: 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 emofilici 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: può rallentare l'escrezione di ibuprofene, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene.
- 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 del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.
- Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifylline): possono potenziare gli effetti indesiderati gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcera.
- Baclofene: elevata tossicità del baclofene.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. 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 mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrionale-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 usato da donne in procinto di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere rispettivamente la più bassa e il più breve possibile.

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

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

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

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

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

Allattamento

Ibuprofene viene escreto nel latte materno: alle dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine il rischio di influenza sul neonato sembra improbabile, mentre in caso di trattamento a lungo termine deve essere considerato lo svezzamento precoce. I FANS, se possibile, 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. È stato evidenziato che i farmaci che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile a causa di un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

Durante il trattamento con ibuprofene, i tempi di reazione dei pazienti possono essere alterati a causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali ad esempio cefalea, sonnolenza, capogiri, vertigini, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari. Questo è particolarmente importante durante l'assunzione concomitante di alcol.

4.8. Effetti indesiderati

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

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinali, talvolta fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di IBUPROFENE MYLAN ITALIA sono stati riportati 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 comune: gastrite.

Molto raro: pancreatite.

Disturbi del sistema immunitario

In seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di

- a) reazione allergica non-specifica e raramente anafilassi,
- b) non comune: reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea,
- c) diversi disturbi comuni a carico della cute, quali rash di vario tipo, non comuni quali prurito, orticaria, porpora, angioedema e, molto raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Inoltre è stata riportata raramente anche la sindrome lupus eritematoso.

Patologie cardiache e vascolari

In associazione con il trattamento con FANS sono stati riportati edema ed 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 (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, ansietà.

Raro: depressione, stato confusionale.

Allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: mal di testa, capogiro.

Non comune: parestesia, sonnolenza.

Raro: neurite ottica, meningite asettica.

Infezioni ed 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 comune: rinite.

Raro: meningite asettica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo, dispnea, apnea

Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi visivi.

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: udito compromesso, tinnito, vertigine.

Patologie epatobiliari

Non comune: epatite e ittero, funzione epatica alterata.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni bollose, incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), e reazioni di fotosensibilità (non comune). In casi eccezionali, gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella (vedere anche "infezioni e infestazioni" e paragrafo 4.4).

Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS).

Patologie renali e urinarie

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere.

Comune: affaticamento.

Raro: edema

Le seguenti reazioni avverse possibilmente correlate all'ibuprofene sono presentate secondo la convenzione di frequenza MedDRA e classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza sono classificati secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classe organo-sistemica	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica. I primi segni sono: febbre, irritazione della gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil influenzali, grave affaticamento, inspiegabile sanguinamento e lividi.
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica. I sintomi possono essere: gonfiore del viso, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o grave shock).
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, ansietà.
	Raro	Depressione, stato confusionale.
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiro
	Non comune	Parestesia, sonnolenza.
Patologie dell'occhio	Raro	Neurite ottica
	Non comune	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Neuropatia ottica tossica.
	Non comune	Udito compromesso, tinnito, vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea.
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale.
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca,

		perforazione gastrointestinale.
	Molto raro	Pancreatite
	Non noto	Esacerbazione di colite e morbo di Crohn
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite, ittero, funzionalità epatica anormale.
	Molto raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
	Non comune	Orticaria, angioedema, prurito, porpora, reazione di fotosensibilità.
	Molto raro	Dermatosi bollose inclusa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme.
	Non noto	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)
Patologie renali e urinarie	Non comune	Nefrotossicità in varie forme, ad esempio nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrotica e insufficienza renale.
	Molto raro	Insufficienza renale acuta, necrosi papillare (specialmente in trattamenti di lunga durata) associata ad aumento di urea sierica.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Fatica
	Raro	Edema
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.4).
Patologie vascolari	Molto raro	Ipertensione

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 <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 può 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, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione 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 durante almeno le quattro ore successive all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: M01AE01

Ibuprofene è un farmaco analgesico-antinfiammatorio 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 a livello periferico.

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).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale e rettale; assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli sierici 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'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore. L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immutato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'escrezione è rapida e i livelli sierici 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.

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. Va però notato 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

Cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, idrossipropilmetilcellulosa, **lattosio**, laurilsolfato sodico, magnesio stearato, Opaspray M-1-7111B Bianco, silice colloidale anidra, talco.

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 10 compresse da 400 mg in blister (PVC/Alu).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBUPROFENE MYLAN ITALIA 400 mg compresse rivestite - 10 compresse A.I.C. n.
042995011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/07/2006
Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO