

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibuprofene Epifarma 200 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo: ibuprofene 200 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita.

Compressa rotonda, biconvessa di colore bianco o quasi bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ibuprofene Epifarma è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni.

Dolori di varia origine e natura (mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteo-articolari e muscolari, dolori mestruali). Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili e influenzali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### ***Adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni:***

1-2 compresse 2-3 volte al giorno. Non superare la dose di 1200 mg (6 compresse) al giorno.

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).

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

Non superare le dosi consigliate.

##### ***Anziani***

I pazienti anziani devono attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati (vedere paragrafo 4.4).

##### ***Compromissione 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.

##### ***Compromissione 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 Epifarma è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

### **Popolazione pediatrica**

Ibuprofene Epifarma è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

### Modo di somministrazione

È possibile assumere Ibuprofene Epifarma a stomaco vuoto. Nei soggetti con problemi di tollerabilità gastrica, è preferibile assumere il medicinale a stomaco pieno.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, all'acido acetilsalicilico, ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.
- Terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Ulcera gastroduodenale attiva o grave o altre gastropatie.
- 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).
- Insufficienza epatica o renale grave.
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

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

In pazienti asmatici il prodotto deve essere utilizzato con cautela, a seguito di valutazione medica.

L'uso di Ibuprofene Epifarma, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di Ibuprofene Epifarma dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

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

#### *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).

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Analoghe considerazioni devono essere effettuate 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.

### *Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione*

L'uso di Ibuprofene Epifarma deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2) a causa di un incremento del rischio di ulcerazione e sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). In particolare, 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 acido acetilsalicilico 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.

Controllare attentamente i 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 Ibuprofene Epifarma 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).

### *Effetti renali*

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

Ibuprofene può causare ritenzione idrica, di sodio e 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 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.

### *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 dei 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. Ibuprofene deve essere sospeso alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica.

### *Disturbi respiratori*

Ibuprofene Epifarma deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale, rinite cronica, polipi nasali, sinusite o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo, orticaria e 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, 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 (la cosiddetta asma analgesica), 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.

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

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di 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.

#### *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).

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso degli studi su animali con i FANS, 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 collaterali dei FANS, soprattutto quelli che interessano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

#### *Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti*

L'ibuprofene può mascherare i segni o 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 Epifarma 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*

Ibuprofene Epifarma contiene:

**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.

**Sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

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

È consigliabile ricorrere al consiglio del medico in caso di qualunque concomitante terapia prima della somministrazione del prodotto. 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). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.
- 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). È opportuno non associare ibuprofene con 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 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 (come captopril), betabloccanti 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 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 Epifarma 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 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 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 durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.

- Metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare del 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.
- Ciclosporina: 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: 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: rallenta l'escrezione di ibuprofene, con possibile aumento delle sue 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 un'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, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

- Alcol, bifosfonati e ossipentifillina (pentossifillina): 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%. È stato ritenuto 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 embrio-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.

Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di Ibuprofene Epifarma potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, **durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Ibuprofene Epifarma non deve essere somministrato se non strettamente necessario.**

Se Ibuprofene Epifarma è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a Ibuprofene Epifarma per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Ibuprofene Epifarma deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

**Al termine della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre la madre e il neonato, a:**

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio. Di conseguenza Ibuprofene Epifarma è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

##### 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. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sull'infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

Di norma l'impiego di ibuprofene non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia dovrebbero usare cautela quei pazienti la cui attività richiede vigilanza nel caso essi notassero sonnolenza, vertigini 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 comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )

Molto raro ( $< 1/10,000$ )

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

<b>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	<b>Molto raro</b> ( $< 1/10,000$ )	<b>Frequenza non nota</b>
<b><i>Infezioni ed Infestazioni</i></b>			Rinite*	Meningite asettica* Esacerbazione di infiammazioni infezione correlate (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante).		
<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>				Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, inibizione dell'aggregazione piastrinica		
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>			Reazioni di ipersensibilità: eruzione cutanea di vario tipo, orticaria,	Sindrome da lupus eritematoso	Gravi reazioni di ipersensibilità: asma grave, edema del	Reazione allergica non-specifica e anafilassi



			prurito, porpora, angioedema, esantema, broncospasmo, dispnea, attacco asmatico (talvolta con ipotensione)		volto, edema della lingua, edema della laringe, edema delle vie aeree con broncospasmo, dispnea, tachicardia, anafilassi, dermatiti esfoliative e bollose.	
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Insonnia, ansia	Depressione, stato confusionale, allucinazioni		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiro	Parestesia, sonnolenza	Neurite ottica		
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi	Alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Udito compromesso, tinnito, vertigine			
<b>Patologie cardiache</b>					Palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, edema polmonare acuto	
<b>Patologie vascolari</b>					Ipertensione	Ictus **
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Broncospasmo, dispnea, apnea			
<b>Patologie gastrointestinali</b>			Gastrite	Perforazione gastrointestinali	Pancreatite	Ulcera peptica, emorragia gastrointestinali. Sensazione di pesantezza allo stomaco, nausea,

						vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie epatobiliari</b>			Funzione epatica anormale, epatite, ittero		Insufficienza epatica	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea su base allergica (eritema, prurito, orticaria)		Dermatiti bollose incluse sindrome di Stevens- Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, Infezione della cute e patologia del tessuto molle***	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), Reazioni di fotosensibilità
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			Funzione renale anormale, nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale	Iperazotemia		
<b>Patologie generali e</b>		Malessere, affaticamen		Edema		

<i>condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		to				
<i>Esami diagnostici</i>				Transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina aumentata, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, tempo di sanguinamento prolungato, calcio ematico diminuito, acido urico ematico aumentato		

\* Rinite e meningite asettica sono stati osservati 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).

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

\*\*\* Gravi infezioni della cute e patologie dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella.

#### **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 <https://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 cefalea, 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.

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.

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

### 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.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei.

Codice ATC: M01AE01.

#### *Meccanismo d'azione*

L'ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi perifericamente.

#### *Effetti farmacodinamici*

L'ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici ad attività antinfiammatoria. L'attività analgesica è di tipo non narcotico.

#### *Efficacia e sicurezza clinica*

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**

#### *Assorbimento*

Ibuprofene è ben assorbito in seguito a somministrazione orale e raggiunge rapidamente livelli ematici ottimali.

#### *Eliminazione*

L'ibuprofene viene escreto rapidamente e completamente con le urine, infatti più del 90% della dose somministrata viene eliminata nelle 24 ore sotto forma di metaboliti o di altri composti coniugati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le prove tossicologiche hanno indicato nella mucosa gastro-intestinale il tessuto più sensibile all'azione del prodotto, in misura diversa nelle varie specie. In particolare, negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Effetti a livello renale sono stati anche osservati ad alte dosi principalmente in preesistenti condizioni di ridotta funzionalità renale.

L'ibuprofene porta ad inibizione dell'ovulazione nei conigli, così come disturbo dell'impianto in varie specie animali (conigli, ratti, topi).

La somministrazione di ibuprofene a ratte gravide può causare restringimento del dotto arterioso fetale che scompare con l'interruzione del trattamento. A dosi tossiche per la madre è stato osservato un aumento dell'incidenza nei feti di alcune malformazioni, quali 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**

#### Nucleo della compressa:

Amido di mais

Povidone

Sodio amido glicolato tipo A

Silice colloidale anidra

Talco

#### Rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 6000

Titanio diossido

Talco

Saccarosio

Acacia

Povidone

Magnesio carbonato leggero

Cera carnauba.

### **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**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Ibuprofene Epifarma 200 mg compresse rivestite: astuccio contenente 6, 12, 24 o 36 compresse in blister di PVC/ /Al.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Epifarma S.r.l. – Via San Rocco, 6 – 85033 Episcopia (PZ)

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

AIC n. 047037015- "200 mg compressa rivestita" 6 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 047037027- "200 mg compressa rivestita" 12 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 047037039- "200 mg compressa rivestita" 24 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 047037041- "200 mg compressa rivestita" 36 compresse in blister PVC/AL

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

Data di prima autorizzazione: 07/09/2022

Data del rinnovo più recente:

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