

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibifen 50 mg granulato effervescente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene Ketoprofene mg 50

Eccipienti con effetti noti: ogni bustina da 50 mg contiene 120 mg di lattosio e 177.8 mg di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato effervescente

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta, osteoartrosi a varia localizzazione, sciatalgie, radicoliti, mialgie, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti, contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari, flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso del medicinale è riservato ai soli pazienti adulti.

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

Ibifen 50 mg granulato effervescente

3 bustine al giorno. Il contenuto di una bustina deve essere assunto dopo averlo versato e mescolato in mezzo bicchiere di acqua.

Ibifen deve essere assunto per via orale dopo un pasto. La dose massima giornaliera è 200 mg.

Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, valutando anche il peso del soggetto e la gravità dei sintomi, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

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 paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini

Pazienti con insufficienza renale e anziani

Si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo avere stabilito la buona tollerabilità del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ibifen 50 mg granulato effervescente è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi asmatici, rinite, orticaria o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8)

Ibifen è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in corso di terapia diuretica intensiva
- insufficienza renale grave
- leucopenia e piastrinopenia
- soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica
- soggetti con disordini dell'emostasi; in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi)
- insufficienza cardiaca grave
- ulcera peptica attiva o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.

Ibifen 50 mg granulato effervescente è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6) e in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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 paragrafo 4.2 e i paragrafi seguenti).

L'uso concomitante di Ibifen 50 mg granulato effervescente con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o 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 addominale (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'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di emorragia gastrointestinale è aumentato nei pazienti con basso peso corporeo.

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ibifen 50 mg granulato effervescente il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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).

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che il ketoprofene può essere associato a un elevato

rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee: 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 di 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. Ibifen 50 mg granulato effervescente deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia con diuretici, in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare se anziani. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può indurre una riduzione del flusso ematico renale causata da inibizione delle prostaglandine e condurre a scompenso renale (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, in particolare durante terapie a lungo termine.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio e 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 e edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per il ketoprofene.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

È stato riportato un aumento del rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di FANS.

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete, insufficienza renale e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze devono essere monitorati i livelli di potassio.

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica, renale e controllato l'emocromo.

Infezioni

Come per altri FANS, in presenza di infezione, gli effetti antinfiammatori, analgesici e antipiretici del ketoprofene possono mascherare i sintomi di progressione della infezione come ad esempio la febbre.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibifen 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 Ibifen 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.

Patologie respiratorie

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasale, hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o ai FANS del resto della popolazione. La somministrazione di Ibifen potrebbe causare attacchi d'asma o broncospasmo, specie in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti, può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di disturbi visivi quali visione offuscata.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Ibifen granulato effervescente contiene **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Ibifen granulato effervescente contiene **sodio**. Questo medicinale contiene 177,8 mg di sodio per bustina.

Se fosse necessario assumere 2 o più bustine al giorno e/o per un periodo prolungato, si tenga in considerazione il superamento della soglia di 17 mmol (391 mg) di sodio che corrisponde approssimativamente al 20% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta di un adulto di 2 g.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumentato rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e antiaggreganti (ad esempio ticlopidina, clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento. Se la co-somministrazione è inevitabile, il paziente deve essere monitorato attentamente. I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin.

Litio: rischio di aumentati livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici a causa della ridotta escrezione renale di litio. Dove necessario, i livelli plasmatici del litio dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexato, in particolare se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/settimana), probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexato. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexato, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia: alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi di iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Tale rischio è maggiore quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici: pazienti che stanno assumendo diuretici e, tra questi, pazienti particolarmente disidratati presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente ad una diminuzione del flusso sanguigno renale causata da inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima di iniziare la co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) 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. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ibifen 50 mg granulato effervescente 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 (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: durante le prime settimane di trattamento combinato, deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale o nei pazienti è anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

Pentossifillina: si determina aumento del rischio emorragico. È necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

Antipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento. Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibatide, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica di ketoprofene.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

Mifepristone: l'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Ciclosporina, tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità, in particolare in soggetti anziani.

Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS associati con antibiotici chinolonici possono aumentare il rischio di convulsioni. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

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 era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato stimato 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.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Ibifen può causare oligoidroamnios derivante da disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è generalmente reversibile all'interruzione. Inoltre, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito a trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, Ibifen 50 mg granulato effervescente non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Ibifen 50 mg granulato effervescente viene utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile e la durata del trattamento più breve possibile. In seguito all'esposizione a Ibifen per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, deve essere preso in considerazione il monitoraggio prenatale per l'oligoidroamnios e la costrizione del dotto arterioso. Ibifen 50 mg granulato effervescente deve essere interrotto se riscontrati oligoidroamnios o costrizione del dotto arterioso.

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 (vedi sopra)

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Di conseguenza, Ibifen 50 mg granulato effervescente è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

L'uso di FANS può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che

intendano iniziare una gravidanza.

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere avvertiti circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, convulsioni o disturbi visivi e caso di presenza di tali sintomi devono evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Ibifen 50 mg granulato effervescente può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Le seguenti reazioni sono state riportate con l'uso di ketoprofene negli adulti.

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($1/1.000$ a $<1/100$)

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

Molto raro ($<1 / 10.000$)

Non noto (non può essere definito sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate negli adulti

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
	Non comune	Costipazione, diarrea, flatulenza, gastrite
	Raro	Stomatite ulcerativa, ulcera peptica, colite
	Non noto	Pancreatite, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), melena e ematemesi, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rush, prurito
	Non noto	Orticaria, aggravamento di orticaria cronica, angioedema, eritema, fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, reazioni bollose comprese la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Asma
	Non noto	Broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico ASA e altri FANS), rinite, dispnea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza
	Raro	Parestesie
	Non noto	Meningite asettica, convulsioni, alterazione del

		gusto
Disturbi Psichiatrici	Non noto	Depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie renali e urinarie	Non noto	Anormalità nei test di funzionalità renale, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrosica
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite, aumento dei livelli delle transaminasi, elevati livelli sierici di bilirubina causati da malattie epatiche, ittero
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia emorragica, leucopenia
	Non noto	Agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
Disturbi del sistema immunitario	Non noto	Reazioni anafilattiche (incluso lo shock)
Patologie cardiache	Non noto	Palpitazioni e tachicardia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale
Patologie vascolari	Non noto	Ipertensione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica), vasodilatazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema, affaticamento
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non noto	Iponatriemia, iperpotassiemia
Esami diagnostici	Raro	Aumento ponderale

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di vomito, diarrea e ipersensibilità sono state riportate negli studi clinici in neonati e bambini con Ibifen gocce.

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio sono stati riportati con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico.

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene. In caso di sospetti casi di un grave sovradosaggio, si raccomanda una lavanda gastrica e deve essere istituito un trattamento sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, per monitorare l'escrezione urinaria e correggere l'acidosi, se presente.

In caso di insufficienza renale, emodialisi può essere utile per rimuovere medicinale circolante. Negli adulti i principali segni di sovradosaggio sono cefalea, capogiri, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di grave sovradosaggio, sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale. Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori/antireumatici non steroidei. Codice ATC: M01AE03
Ketoprofene è un farmaco ad attività antinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS.

L'attività antinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichinica; attività antiaggregante piastrinica.

Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata.

E' infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioide in cui sono coinvolte strutture sopraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Ketoprofene è molto elevato. Raggiunge i massimi livelli ematici entro un'ora se somministrato per via orale o rettale. I valori al picco sono di 3,5 µg/ml dopo somministrazione di 50 mg per os; di 7,5 µg/ml dopo somministrazione di 100 mg per via rettale. Con la forma di compresse retard si raggiunge il picco ematico di 5,12 µg/ml tra la 3^a e 6^a ora e resta stabile per alcune ore, decrescendo quindi lentamente fino alla 12a ora.

Distribuzione

Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di Ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede, infatti, si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare.

Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg.

A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco.

Eliminazione

L'eliminazione di Ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di Ibifen. La DL50 nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

Dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei in femmine di ratto gravide è stata osservata restrizione del dotto arterioso fetale.

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ibifen 50 mg granulato effervescente

Sodio bicarbonato, acido tartarico, acido citrico, sodio citrato tribasico biidrato, lattosio, sodio carbonato, aroma arancio tetrarome, sodio saccarinato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Ibifen 50 mg granulato effervescente

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ibifen 50 mg granulato effervescente in confezione da 30 bustine

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A. Via Fossignano, 2 – 04011 Aprilia (LT)

e-mail: info@ibi-lorenzini.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ibifen 50 mg granulato effervescente

AIC No. 024994170

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Rinnovo Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibifen 50 mg capsule rigide
Ibifen 100 mg capsule rigide
Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ibifen 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene: Ketoprofene mg 50
Eccipienti con effetti noti: ogni capsula da 50 mg contiene 50 mg di lattosio

Ibifen 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene: Ketoprofene mg 100
Eccipienti con effetti noti: ogni capsula da 100 mg contiene 100 mg di lattosio

Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene: Ketoprofene mg 200

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide
Compresse a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta, osteoartrosi a varia localizzazione, sciatalgie, radicoliti, mialgie, borsiti, tendiniti, tenosinoviti, sinoviti, capsuliti, contusioni, distorsioni, lussazioni, strappi muscolari, flebiti, tromboflebiti superficiali, linfangiti, affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria, otorinolaringoiatria, urologia e pneumologia.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti e ragazzi oltre i 15 anni
L'uso del medicinale è riservato ai soli pazienti adulti.

Ibifen 50 mg capsule rigide

2 – 4 capsule al giorno ripartite dopo i pasti

Ibifen 100 mg capsule rigide

1 – 2 capsule al giorno ripartite dopo i pasti

Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato

1 compressa al giorno subito dopo i pasti

Ibifen deve essere assunto per via orale dopo un pasto. La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, valutando anche il peso del soggetto e la gravità dei sintomi, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

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 paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini.

Pazienti con insufficienza renale e anziani

Si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo avere stabilito la buona tollerabilità del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ibifen è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi asmatici, rinite, orticaria o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8)

Ibifen è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in corso di terapia diuretica intensiva
- insufficienza renale grave
- leucopenia e piastrinopenia
- soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica
- soggetti con disordini dell'emostasi; in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi)
- insufficienza cardiaca grave
- ulcera peptica attiva o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.

Ibifen è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6) e in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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 paragrafo 4.2 e i paragrafi seguenti).

L'uso concomitante di Ibifen con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o 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 addominale (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'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di emorragia gastrointestinale è aumentato nei pazienti con basso peso corporeo.

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

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).

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che il ketoprofene può essere associato a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee: 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 di 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. Ibifen deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

All'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia con diuretici, in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare se anziani. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può indurre una riduzione del flusso ematico renale causata da inibizione delle prostaglandine e condurre a scompenso renale (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, in particolare durante terapie a lungo termine.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio e 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 e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per il ketoprofene.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

È stato riportato un aumento del rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di FANS.

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete, insufficienza renale e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze devono essere monitorati i livelli di potassio.

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica, renale e controllato l'emocromo.

Infezioni

Come per altri FANS, in presenza di infezione, gli effetti antinfiammatori, analgesici e antipiretici del ketoprofene possono mascherare i sintomi di progressione della infezione come ad esempio la febbre.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibifen 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 Ibifen 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.

Patologie respiratorie

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasale, hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o ai FANS del resto della popolazione. La somministrazione di Ibifen potrebbe causare attacchi d'asma o broncospasmo, specie in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti, può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di disturbi visivi quali visione offuscata.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Ibifen Capsule Rigide 50 e 100 mg contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumentato rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e antiaggreganti (ad esempio ticlopidina, clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento. Se la co-somministrazione è inevitabile, il paziente deve essere monitorato attentamente. I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin.

Litio: rischio di aumentati livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici a causa della ridotta escrezione renale di litio. Dove necessario, i livelli plasmatici del litio dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexato, in particolare se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/settimana), probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexato. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexato, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia: alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici

risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi di iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Tale rischio è maggiore quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici: pazienti che stanno assumendo diuretici e, tra questi, pazienti particolarmente disidratati presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente ad una diminuzione del flusso sanguigno renale causata da inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima di iniziare la co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) 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. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ibifen 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 (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: durante le prime settimane di trattamento combinato, deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale o nei pazienti è anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

Pentossifillina: si determina aumento del rischio emorragico. È necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

Antipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento. Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibatide, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica di ketoprofene.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

Mifepristone: l'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà

antiprostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Ciclosporina, tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità, in particolare in soggetti anziani.

Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS associati con antibiotici chinolonici possono aumentare il rischio di convulsioni. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

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 era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato stimato 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.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Ibifen può causare oligoidroamnios derivante da disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è generalmente reversibile all'interruzione. Inoltre, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito a trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, nel corso del primo e secondo trimestre di gravidanza, Ibifen non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Ibifen viene utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

In seguito all'esposizione a Ibifen per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, deve essere preso in considerazione il monitoraggio prenatale per l'oligoidroamnios e la costrizione del dotto arterioso. Ibifen deve essere interrotto se riscontrati oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

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 (si veda sopra)

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Di conseguenza, ketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

L'uso di FANS può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere avvertiti circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, convulsioni o disturbi visivi e devono evitare di guidare veicoli o usare macchinari o svolgere attività che richiedano particolare attenzione, qualora si verifichino tali sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Ibifen può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Le seguenti reazioni sono state riportate con l'uso di ketoprofene negli adulti.

Classificazione delle frequenze attese

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($1/1.000$ a $<1/100$)

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

Molto raro ($<1 / 10.000$)

Non noto (non può essere definito sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'uso di ketoprofene negli adulti

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
	Non comune	Costipazione, diarrea, flatulenza, gastrite
	Raro	Stomatite ulcerativa, ulcera peptica, colite
	Non noto	Pancreatite, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), melena e ematemesi, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rush, prurito
	Non noto	Orticaria, aggravamento di orticaria cronica, angioedema, eritema, fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, reazioni bollose comprese la sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Asma
	Non noto	Broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico ASA e altri

		FANS), rinite, dispnea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza
	Raro	Parestesie
	Non noto	Meningite asettica, convulsioni, alterazione del gusto
Disturbi Psichiatrici	Non noto	Depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie renali e urinarie	Non noto	Anormalità nei test di funzionalità renale, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrosica
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite, aumento dei livelli delle transaminasi, elevati livelli sierici di bilirubina causati da malattie epatiche, ittero
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia emorragica, leucopenia
	Non noto	Agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
Disturbi del sistema immunitario	Non noto	Reazioni anafilattiche (incluso lo shock)
Patologie cardiache	Non noto	Palpitazioni e tachicardia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale
Patologie vascolari	Non noto	Iperensione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica), vasodilatazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema, affaticamento
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non noto	Iponatriemia, iperpotassiemia
Esami diagnostici	Raro	Aumento ponderale

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio sono stati riportati con dosi superiori a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati benigni e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico.

Non vi sono antidoti specifici per sovradosaggi di ketoprofene. In caso di sospetti casi di sovradosaggio massiccio, è consigliata una lavanda gastrica e deve essere istituito un trattamento

sintomatico e di supporto per compensare la disidratazione, per monitorare l'escrezione urinaria e correggere l'acidosi, se presente. In caso di insufficienza renale, emodialisi può essere utile per rimuovere medicinale circolante.

Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato

Poiché Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato è una preparazione a dismissione regolata, è plausibile ritenere che il ketoprofene continui ad essere assorbito per 16 ore a partire dal momento dell'assunzione.

Se il paziente è portato all'osservazione del medico entro breve tempo dall'ingestione di dosi eccessive, va praticato un lavaggio gastrico allo scopo di recuperare i granuli ancora presenti nello stomaco, che sono riconoscibili nel contenuto gastrico.

Il trattamento è comunque sintomatico e di sostegno.

Dovrebbe essere altresì presa in considerazione la somministrazione di carbone attivato in un tentativo di ridurre l'assorbimento di ketoprofene a cessione lenta.

Negli adulti i principali segni di sovradosaggio sono cefalea, capogiri, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di grave sovradosaggio, sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale. Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori/antireumatici non steroidei. Codice ATC: M01AE03

Ketoprofene è un farmaco ad attività antinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS.

L'attività antinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichinina; attività antiaggregante piastrinica.

Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata.

E' infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppioidico in cui sono coinvolte strutture sopraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Ketoprofene è molto elevato. Raggiunge i massimi livelli ematici entro un'ora se somministrato per via orale o rettale. I valori al picco sono di 3,5 µg/ml dopo somministrazione di 50 mg per os; di 7,5 µg/ml dopo somministrazione di 100 mg per via rettale. Con la forma di compresse retard si raggiunge il picco ematico di 5,12 µg/ml tra la 3^a e 6^a ora e resta stabile per alcune ore, decrescendo quindi lentamente fino alla 12a ora.

Distribuzione

Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di Ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede, infatti, si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare.

Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg.

A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco.

Eliminazione

L'eliminazione di Ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di Ibifen. La DL50 nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

Dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei in femmine di ratto gravide è stata osservata restrizione del dotto arterioso fetale.

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

Ibifen 50 mg capsule rigide

Lattosio, magnesio stearato, polivinilpirrolidone, titanio biossido, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, gelatina.

Ibifen 100 mg capsule rigide

Lattosio, magnesio stearato, polivinilpirrolidone, gelatina, titanio biossido.

Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato

Idrossipropilmetilcellulosa, mannitolo, polivinilpirrolidone, silice colloidale, magnesio stearato, acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1), triacetina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Ibifen 50 mg capsule rigide

Ibifen 100 mg capsule rigide

5 anni

Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ibifen 50 mg capsule rigide in confezione da 30 capsule

Ibifen 100 mg capsule rigide in confezione da 30 capsule

Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato in confezione da 30 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A. Via Fossignano, 2 – 04011 Aprilia (LT)
e-mail: info@ibi-lorenzini.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ibifen 50 mg capsule rigide	AIC No. 024994117
Ibifen 100 mg capsule rigide	AIC No. 024994081
Ibifen 200 mg compresse a rilascio prolungato	AIC No. 024994168

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Rinnovo Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone da 20 ml contiene: ketoprofene mg 500.

Eccipienti con effetti noti: ogni ml di gocce contiene 0,15 ml di etanolo, 1 mg di metile p-idrossibenzoato e 530 mg di propilene glicole.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti e ragazzi sopra i 15 anni: 25 gocce, 2-3 volte al dì (25 gocce = 1 ml).

Le gocce devono essere assunte in poca acqua preferibilmente durante i pasti.

L'uso del medicinale è riservato ai soli pazienti adulti.

Non superare le dosi consigliate.

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 paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini.

Pazienti con insufficienza renale ed anziani

Si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità, quali broncospasmo, attacchi asmatici, riniti, orticaria o altre reazioni di tipo allergico, al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS). In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8).

Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione è controindicato anche nei seguenti casi:

- ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in corso di terapia diuretica intensiva
- insufficienza renale grave
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi)
- leucopenia e piastrinopenia
- soggetti con emorragie in atto
- diatesi emorragica
- soggetti con disordini emostatici
- insufficienza cardiaca grave
- ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione

Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6) ed in età pediatrica (vedere par. 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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 paragrafo 4.2 e i paragrafi seguenti).

L'uso concomitante di Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o 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 (vedi 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 protettivi (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 gli anziani, devono riferire qualsiasi

sintomo addominale (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 del re-uptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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).

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che ketoprofene può essere associato ad un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Anziani

I pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi di 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. Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

Si deve monitorare attentamente la funzione renale all'inizio del trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca, con cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia diuretica, con insufficienza renale cronica particolarmente se anziani. In tali pazienti la somministrazione di ketoprofene può causare una riduzione del flusso ematico renale, causato dall'inibizione delle prostaglandine e portare ad uno scompenso renale (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche si devono valutare regolarmente le transaminasi particolarmente durante terapie a lungo termine. Con ketoprofene sono stati segnalati casi di ittero ed epatite.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Cautela è richiesta 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 e edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per ketoprofene.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

È stato riportato un aumento del rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di FANS.

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete sottostante, insufficienza renale, e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze i livelli di potassio devono essere monitorati.

Infezioni

Come per altri antinfiammatori non steroidei, in presenza di infezione, gli effetti antinfiammatori, analgesici ed antipiretici del ketoprofene possono mascherare i sintomi di progressione dell'infezione come ad esempio febbre.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibifen 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 Ibifen 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.

Patologie respiratorie

Pazienti con asma associata a riniti croniche, sinusiti croniche e/o polipi nasali presentano un rischio più elevato di allergie all'aspirina e/o ai FANS del resto della popolazione. La somministrazione di questo medicinale può causare attacchi d'asma o broncospasmo, in particolare in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

Se si verificano disturbi della vista come visione offuscata il trattamento deve essere interrotto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Ibifen gocce contiene **alcol etilico 96°, metile p-idrossibenzoato, propilene glicole e sodio.**

Questo medicinale contiene 2360 mg di alcol (etanolo) in ogni 20 ml che è equivalente a 118 mg/ml. La quantità in 25 gocce di questo medicinale è equivalente a meno di 3 ml di birra o 2 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Il prodotto contiene metile p-idrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene 530 mg di propilene glicole per 25 gocce (1 ml) equivalente a 7,57 mg/kg/ml.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e agenti antiaggreganti (ad esempio ticlopidina e clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, i

pazienti devono essere seguiti attentamente.

Litio: rischio di aumentati livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici per via di una ridotta escrezione renale di litio. Dove necessario i livelli plasmatici di litio dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexato, particolarmente se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/ settimana); probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexato. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexato, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia (ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim): il verificarsi dell'iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Il rischio di iperpotassiemia è rafforzato quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici: pazienti che stanno assumendo dei diuretici e, tra questi, pazienti particolarmente disidratati presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente ad una diminuzione del flusso sanguigno renale causata dall'inibizione delle prostaglandine. Questi pazienti devono essere reidratati prima dell'inizio della co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: in pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) 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 ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione 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 (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: durante le prime settimane della terapia combinata deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale o nei pazienti anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

Pentossifillina: si determina aumento del rischio emorragico. È necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

Antipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antiipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.

Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibatide, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica del ketoprofene.

Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

Mifepristone: l'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Ciclosporina e Tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità soprattutto nei soggetti anziani.

Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

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 era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato 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 della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Ibifen può causare oligoidroamnios derivante da disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è generalmente reversibile all'interruzione. Inoltre, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito a trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione deve essere utilizzato solamente in caso di necessità.

Se Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione è utilizzato da donne che stanno tentando di avere un

bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

In seguito all'esposizione a Ibifen per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, deve essere preso in considerazione il monitoraggio prenatale per l'oligoidroamnios e la costrizione del dotto arterioso. Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione deve essere interrotto se riscontrati oligoidroamnios o costrizione del dotto arterioso.

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

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

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Di conseguenza, Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non vi sono informazioni disponibili sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

L'uso dei FANS può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere informati circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, convulsioni o disturbi visivi e, in caso di presenza di tali sintomi, devono evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Classificazione delle frequenze attese

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10000$)

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

Le seguenti reazioni sono state riportate con l'uso di ketoprofene negli adulti

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
	Non comune	Costipazione, diarrea, flatulenza, gastrite
	Raro	Stomatite ulcerativa, ulcera peptica, colite
	Non noto	Pancreatite, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), melena e ematemesi, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rush, prurito
	Non noto	Orticaria, aggravamento di orticaria cronica, angioedema, eritema, fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, reazioni bollose comprese la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Asma
	Non noto	Broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico ASA e altri FANS), rinite, dispnea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza
	Raro	Parestesie
	Non noto	Meningite asettica, convulsioni, alterazione del gusto
Disturbi Psichiatrici	Non noto	Depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie renali e urinarie	Non noto	Anormalità nei test di funzionalità renale, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrosica
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite, aumento dei livelli delle transaminasi, elevati livelli sierici di bilirubina causati da malattie epatiche, ittero
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia emorragica, leucopenia
	Non noto	Agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
Disturbi del sistema immunitario	Non noto	Reazioni anafilattiche (incluso lo shock)
Patologie cardiache	Non noto	Palpitazioni e tachicardia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale
Patologie vascolari	Non noto	Ipertensione, vasodilatazione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema, affaticamento
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non noto	Iponatriemia, iperpotassiemia

Esami diagnostici	Raro	Aumento ponderale
--------------------------	------	-------------------

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con dosi fino a 2,5 g di ketoprofene. Nella maggior parte dei casi, i sintomi osservati sono stati di natura benigna e limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico.

Non vi sono antidoti specifici per un sovradosaggio di ketoprofene. In caso di sospetto di un grave sovradosaggio, si raccomanda la lavanda gastrica e l'istituzione di terapie di supporto e sintomatiche per compensare la disidratazione, per monitorare la funzione renale e per correggere l'acidosi qualora presente.

In caso di insufficienza renale può essere utile l'emodialisi per la rimozione del farmaco dal circolo.

Negli adulti i principali segni di sovradosaggio sono cefalea, capogiri, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di grave sovradosaggio sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale. Il paziente deve essere immediatamente trasferito a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori/antireumatici non steroidei. Codice ATC: M01AE03

Ketoprofene è un farmaco ad attività antinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS.

L'attività antinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichinina; attività antiaggregante piastrinica.

Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata.

E' infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-opioide in cui sono coinvolte strutture sopraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Ketoprofene è molto elevato. Raggiunge i massimi livelli ematici entro un'ora se somministrato per via orale o rettale. I valori al picco sono di 3,5 µg/ml dopo somministrazione di 50 mg per os; di 7,5 µg/ml dopo somministrazione di 100 mg per via rettale. Con la forma di compresse retard si raggiunge il picco ematico di 5,12 µg/ml tra la 3^a e 6^a ora e resta stabile per alcune ore, decrescendo quindi lentamente fino alla 12^a ora.

Distribuzione

Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di Ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede, infatti, si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare.

Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg.

A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco.

Eliminazione

L'eliminazione di Ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL50 nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

Dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei in femmine di ratto gravide è stata osservata restrizione del dotto arterioso fetale.

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

Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione

Idrossido di sodio, propilene glicole, alcol etilico 96°, metile p-idrossibenzoato, ammonio glicirrinato, aroma ribes, acqua.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

Il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi dalla prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ibifen 25 mg/ml gocce orali soluzione in flacone da 20 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A. Via Fossignano, 2 – 04011 Aprilia (LT)
e-mail: info@ibi-lorenzini.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC No. 024994220

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibifen 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Ibifen 100 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ibifen 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Ogni fiala contiene: Ketoprofene mg 100
Eccipienti con effetti noti: ogni ml di soluzione contiene 30 mg di alcol benzilico

Ibifen 100 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni fiala contiene: Ketoprofene mg 100

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di episodi dolorosi acuti in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscoloscheletrico.

4.4 Posologia e modo di somministrazione

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

100 mg 1-2 volte al giorno.

La dose massima giornaliera è 200 mg. Il rapporto rischio e beneficio deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 200 mg, e dosi più alte non sono raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

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 paragrafo 4.4).

La somministrazione del prodotto per via endovenosa è consentita solo negli ospedali e nelle case di cura. L'uso del prodotto è riservato ai pazienti adulti. Le iniezioni devono essere eseguite secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale e anziani

Si consiglia di ridurre la dose iniziale e praticare una terapia di mantenimento con la dose minima efficace. Si possono considerare aggiustamenti individualizzati solo dopo aver stabilito la buona tollerabilità del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata devono essere seguiti attentamente e trattati con la dose giornaliera minima efficace (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ketoprofene non sono state studiate nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ibifen è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, attacchi asmatici, rinite, orticaria o altre reazioni di tipo allergico al ketoprofene, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

In questi pazienti sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi, raramente fatali (vedere paragrafo 4.8).

Ibifen è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in corso di terapia diuretica intensiva
- insufficienza renale grave
- leucopenia e piastrinopenia
- soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica
- soggetti con disturbi dell'emostasi; in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione
- forme gravi di insufficienza epatica (cirrosi epatica, epatiti gravi)
- insufficienza cardiaca grave
- ulcera peptica attiva, o precedenti anamnestici di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione.

Ibifen è controindicato nei casi di emorragie cerebrovascolari o di qualsiasi altro sanguinamento in corso.

Ibifen è inoltre controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6) e in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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 paragrafo 4.2 e i paragrafi seguenti).

L'uso concomitante di Ibifen con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o 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 addominale (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'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di emorragia gastrointestinale è aumentato nei pazienti con basso peso corporeo.

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

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).

Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che il ketoprofene può essere associato a un elevato rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto ad alte dosi (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Anziani: i pazienti anziani hanno una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee: gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi di 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. Ibifen deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Disfunzione cardiovascolare, renale ed epatica

Si deve monitorare attentamente la funzione renale all'inizio del trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi e nefrosi, nei pazienti in terapia con diuretici, in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare se anziani. In questi pazienti, la somministrazione di ketoprofene può indurre una riduzione del flusso ematico renale causata da inibizione delle prostaglandine e condurre a scompenso renale (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Nei pazienti con test di funzionalità epatica compromessa o con precedenti patologie epatiche, i livelli delle transaminasi devono essere valutati periodicamente, in particolare durante terapie a lungo termine.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio e 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 e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per il ketoprofene.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ketoprofene soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare il trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

È stato riportato un aumento del rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di FANS.

Si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in pazienti con diabete, insufficienza renale e/o il trattamento concomitante con agenti promotori dell'iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.5). In queste circostanze devono essere monitorati i livelli di potassio.

Durante la terapia a lungo termine devono essere condotti test di funzionalità epatica, renale e controllato l'emocromo.

Infezioni

Come per altri FANS, in presenza di infezione, gli effetti antinfiammatori, analgesici e antipiretici del ketoprofene possono mascherare i sintomi di progressione della infezione come ad esempio la febbre.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibifen 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 Ibifen 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.

Patologie respiratorie

Pazienti con asma associata a rinite cronica, sinusite cronica, e/o poliposi nasale, hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o ai FANS del resto della popolazione. La somministrazione di Ibifen potrebbe causare attacchi d'asma o broncospasmo, specie in soggetti allergici all'aspirina o ai FANS (vedere paragrafo 4.3).

Per l'interazione del farmaco con il metabolismo dell'acido arachidonico, in asmatici e soggetti predisposti, può insorgere crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Disturbi visivi

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di disturbi visivi quali visione offuscata.

Ibifen soluzione iniettabile per uso intramuscolare e Ibifen soluzione iniettabile per uso endovenoso non possono essere considerati semplici antidolorifici e richiedono di essere impiegati sotto lo stretto controllo del medico. Inoltre, superato l'episodio doloroso acuto, è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale che pur dando qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini a indurre reazioni gravi.

L'eventuale impiego per periodi prolungati di Ibifen in soluzione iniettabile per uso intramuscolare è consentito solo negli ospedali e case di cura.

Le soluzioni per uso intramuscolare non devono essere iniettate endovena.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Ibifen 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 75 mg di alcol benzilico per fiala equivalente a 30 mg per ml. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche. La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo. Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica) (Vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Altri antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi delle ciclo-ossigenasi-2) e salicilati ad alte dosi: aumentato rischio di ulcere e sanguinamento gastroenterici.

Anticoagulanti (eparina e warfarin) e antiaggreganti (ad esempio ticlopidina, clopidogrel): aumento del rischio di sanguinamento. Se la co-somministrazione è inevitabile, il paziente deve essere monitorato attentamente. I FANS possono amplificare gli effetti degli anticoagulanti come warfarin.

Litio: rischio di aumentati livelli plasmatici di litio, che a volte possono raggiungere livelli tossici a causa della ridotta escrezione renale di litio. Dove necessario, i livelli plasmatici del litio dovrebbero essere monitorati con eventuale aggiustamento del dosaggio durante e dopo la terapia con FANS.

Metotrexato a dosi superiori a 15 mg/settimana: aumento del rischio di tossicità ematologica da metotrexato, in particolare se somministrato ad alte dosi (> 15 mg/settimana), probabilmente dovuto a spostamento del metotrexato dal legame proteico e a ridotta clearance renale. Nei pazienti già in trattamento con ketoprofene è necessario interrompere la terapia almeno 12 ore prima della somministrazione di metotrexato. Se ketoprofene deve essere somministrato alla fine della terapia con metotrexato, è necessario attendere 12 ore prima della somministrazione.

ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA

Farmaci o categorie terapeutiche che possono promuovere l'iperpotassiemia: alcuni farmaci o categorie terapeutiche possono promuovere l'iperpotassiemia, ad es. sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dei convertitori enzimatici (ACE-inibitori), bloccanti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim. Il verificarsi di iperpotassiemia può dipendere dalla presenza di cofattori. Tale rischio è maggiore quando i farmaci sopra menzionati sono somministrati in concomitanza.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici: pazienti che stanno assumendo diuretici e, tra questi, pazienti particolarmente disidratati presentano un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale conseguente ad una diminuzione del flusso sanguigno renale causata da inibizione delle prostaglandine. Tali pazienti devono essere reidratati prima di iniziare la co-somministrazione e la loro funzionalità renale deve essere monitorata quando inizia il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: nei pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani) 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. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Ibifen 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 (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: durante le prime settimane di trattamento combinato, deve essere effettuato un esame emocromocitometrico ogni settimana. In presenza di alterazioni della funzionalità renale o nei pazienti anziani, il monitoraggio deve essere più frequente.

Pentossifillina: si determina aumento del rischio emorragico. È necessario un monitoraggio clinico più attento e monitoraggio del tempo di sanguinamento.

Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare

il rischio di insufficienza renale.

Glicosidi cardioattivi: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiaci; tuttavia, l'interazione farmacocinetica tra ketoprofene e glicosidi attivi non è stata dimostrata.

ASSOCIAZIONI DA CONSIDERARE

Antipertensivi (beta-bloccanti, enzimi convertitori dell'angiotensina, diuretici): rischio di diminuzione dell'attività antipertensiva (inibizione della vasodilatazione da prostaglandine causata dai FANS).

Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento. Diverse sostanze sono coinvolte in interazioni dovute al loro effetto antiaggregante: tirofiban, eptifibatide, abciximab e iloprost. L'uso di diversi farmaci antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento.

Probenecid: la somministrazione concomitante di probenecid può notevolmente ridurre la clearance plasmatica di ketoprofene.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Gemeprost: ridotta efficacia di gemeprost.

Dispositivi anticoncezionali intrauterini (IUDs): l'efficacia del dispositivo può risultare ridotta con conseguente gravidanza.

Mifepristone: l'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalilico). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

Ciclosporina, tacrolimus: il trattamento contemporaneo con i FANS può comportare un rischio maggiore di nefrotossicità, in particolare in soggetti anziani.

Antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS associati con antibiotici chinolonici possono aumentare il rischio di convulsioni. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ketoprofene durante il primo e secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.

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 era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato stimato 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.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Ibifen può causare oligoidroamnios derivante da disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è generalmente reversibile all'interruzione. Inoltre, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito a trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione

del trattamento. Pertanto, nel corso del primo e secondo trimestre di gravidanza, Ibifen non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Ibifen viene utilizzato da donne che stanno tentando di avere un bambino o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile e la durata del trattamento più breve possibile. In seguito all'esposizione a Ibifen per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, deve essere preso in considerazione il monitoraggio prenatale per l'oligoidroamnios e la costrizione del dotto arterioso. Ibifen deve essere interrotto se riscontrati oligoidroamnios o costrizione del dotto arterioso.

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 (vedi sopra)

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio

L'uso del farmaco in prossimità del parto può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione.

Di conseguenza, Ibifen è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ketoprofene nel latte umano. Il ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

L'uso di FANS può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

Nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere avvertiti circa la potenziale comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, convulsioni o disturbi visivi e in caso di presenza di tali sintomi, devono evitare di guidare, usare macchinari o svolgere attività che richiedano particolare vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Ibifen può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Le seguenti reazioni sono state riportate con l'uso di ketoprofene negli adulti.

Classificazione delle frequenze attese

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($1/1.000$ a $<1/100$)

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

Molto raro ($<1 / 10.000$)

Non noto (non può essere definito sulla base dei dati disponibili)

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, nausea, dolore addominale, vomito
	Non comune	Costipazione, diarrea, flatulenza, gastrite
	Raro	Stomatite ulcerativa, ulcera peptica, colite
	Non noto	Pancreatite, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4), melena e ematemesi, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rush, prurito
	Non noto	Orticaria, aggravamento di orticaria cronica, angioedema, eritema, fotosensibilizzazione, esantema cutaneo, alopecia, reazioni bollose comprese la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Asma
	Non noto	Broncospasmo (particolarmente in pazienti con nota ipersensibilità ad acido acetilsalicilico ASA e altri FANS), rinite, dispnea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, vertigini, capogiri, sonnolenza
	Raro	Parestesie
	Non noto	Meningite asettica, convulsioni, alterazione del gusto
Disturbi Psichiatrici	Non noto	Depressione, allucinazioni, confusione, alterazioni dell'umore
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie renali e urinarie	Non noto	Anormalità nei test di funzionalità renale, insufficienza renale acuta, nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrosica, ritenzione di acqua/sodio con possibile edema, iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), danno renale d'organo che può portare a insufficienza renale acuta, sono stati riportati casi isolati di necrosi tubulare acuta e necrosi papillare renale
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite, aumento dei livelli delle transaminasi, elevati livelli sierici di bilirubina causati da malattie epatiche, ittero
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia emorragica, leucopenia
	Non noto	Agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
Disturbi del sistema immunitario	Non noto	Reazioni anafilattiche (incluso lo shock)

Patologie cardiache	Non noto	Palpitazioni e tachicardia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale
Patologie vascolari	Non noto	Ipertensione, vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Edema
	Non noto	Reazioni al sito di iniezione, inclusa <i>Embolia cutis medicamentosa</i> (sindrome di Nicolau)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non noto	Iponatriemia, iperpotassiemia
Esami diagnostici	Raro	Aumento ponderale

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomatologia

Negli adulti, i principali segni di sovradosaggio sono cefalea, vertigini, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In caso di grave sovradosaggio, sono stati osservati ipotensione, depressione respiratoria e sanguinamento gastrointestinale.

Trattamento

Il paziente deve essere trasferito immediatamente a un centro specialistico per iniziare il trattamento sintomatico.

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio di ketoprofene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori/antireumatici non steroidei. Codice ATC: M01AE03
Ketoprofene è un farmaco ad attività antinfiammatoria e analgesica appartenente alla categoria farmacoterapeutica dei FANS.

L'attività antinfiammatoria è da porre in relazione a quattro ben documentati meccanismi d'azione: stabilizzazione della membrana lisosomiale; inibizione della sintesi delle prostaglandine; attività antibradichinica; attività antiaggregante piastrinica.

Studi di farmacologia condotti sugli animali ed in parte anche su volontari sani, fanno ritenere che l'attività analgesica sia doppiamente articolata.

E' infatti probabile che accanto alla ormai nota attività periferica, mediata principalmente dall'effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine, ketoprofene espliciti la propria attività analgesica anche attraverso un meccanismo di tipo centrale non-oppiode in cui sono coinvolte strutture sopraspinali quali i recettori glutammato tipo NMDA inducenti la sensibilizzazione centrale in cui sono implicati diversi mediatori biochimici, quali la sostanza P, la 5-HT, oltre alle stesse prostaglandine presenti a livello del SNC.

Questo peculiare profilo analgesico spiegherebbe la rapidità dell'effetto antalgico del ketoprofene osservato in clinica in diverse condizioni dolorose acute, altrimenti non spiegabile con il solo meccanismo periferico fino ad oggi noto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo l'assorbimento di Ketoprofene è molto elevato. Somministrato per via intramuscolare raggiunge i massimi livelli ematici entro mezz'ora; il valore medio di picco è di 10,4 µg/ml.

Distribuzione

Particolarmente interessante appare la farmacocinetica di Ketoprofene nel liquido sinoviale; in questa sede, infatti, si raggiungono concentrazioni inferiori a quelle ematiche, ma di gran lunga più persistenti e questa caratteristica può spiegare l'effetto prolungato del farmaco sulla componente dolorosa articolare.

Il ketoprofene attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni in equilibrio con quelle plasmatiche, già a 15 minuti dalla sua somministrazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg.

A livello del fluido cerebrospinale è possibile raggiungere quote relativamente importanti di ketoprofene libero anche quando i livelli plasmatici di ketoprofene sono ancora al di sotto dei valori di picco.

Eliminazione

L'eliminazione di Ketoprofene avviene essenzialmente attraverso le urine (> 50% sotto forma di metaboliti) ed in minima parte attraverso le feci (1%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e l'alto indice terapeutico di IBIFEN. La DL50 nel ratto, per os, è di 165 mg/kg; nel topo, per varie vie di somministrazione, è compresa tra 365 e 662 mg/kg.

Dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei in femmine di ratto gravide è stata osservata restrizione del dotto arterioso fetale.

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

Ibifen 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Sodio idrato, acido citrico, glicina, alcol benzilico, acqua p.p.i.

Ibifen 100 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Sodio idrato, acido citrico, glicina, acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabile non va mescolata a solventi aventi pH acido, quali, ad esempio, le soluzioni contenenti lidocaina.

6.3 Periodo di validità

Ibifen 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ibifen 100 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ibifen 100mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare in confezione da 5 o 6 fiale

Ibifen 100mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso in confezione da 5 o 6 fiale

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i farmaci iniettabili devono essere controllati per escludere la presenza

di particelle in sospensione o di altre alterazioni dell'aspetto normale che possano rendere il prodotto non idoneo all'utilizzazione. Aprire le fiale secondo l'apposita linea di prerottura.

La soluzione deve essere iniettata immediatamente dopo la ricostituzione e l'iniezione deve essere eseguita secondo rigorose norme di sterilizzazione, asepsi e antisepsi; eventuali residui devono essere eliminati.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A. Via Fossignano, 2 – 04011 Aprilia (LT)

e-mail: info@ibi-lorenzini.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ibifen 100mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare, 6 fiale AIC No 024994182

Ibifen 100mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 6 fiale AIC No 024994194

Ibifen 100mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare, 5 fiale AIC No 024994232

Ibifen 100mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 5 fiale AIC No 024994244

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Rinnovo Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBIFEN 50 mg/g Gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IBIFEN 50 mg/g Gel

1 g di gel contiene:

Principio attivo: ketoprofene 50 mg

Eccipienti con effetti noti: esteri dell'acido p-idrossibenzoico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel per uso cutaneo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale di stati dolorosi e infiammatori di natura reumatica o traumatica, quali mialgie e strappi muscolari, contusioni, distorsioni, lussazioni, borsiti, tendiniti e tenosinoviti.

Il gel, inoltre, è indicato quale coadiuvante nel trattamento di flebiti e tromboflebiti superficiali, linfangiti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Applicare sulla cute una o due volte al dì (3-5 cm o più, secondo l'estensione della parte interessata), massaggiando delicatamente per favorirne l'assorbimento.

4.3 Controindicazioni

IBIFEN 50 mg/g Gel è controindicato nei seguenti casi:

- Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1
- Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica, al ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o ad altri FANS
- Storia di allergia cutanea al ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi
- Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione
- Applicazione su alterazioni patologiche della pelle come l'eczema o acne su cute infetta o su ferite
- Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Il gel deve essere usato con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, epatica o renale: sono stati riportati episodi isolati di reazioni avverse sistemiche relative ad affezioni renali
- Il gel non deve essere usato con bendaggi occlusivi
- Il gel non deve venire a contatto con le membrane mucose e con gli occhi
- Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene, (l'octocrilene è un eccipiente presente in diversi prodotti cosmetici e per l'igiene personale come shampoo, dopobarba, gel doccia e bagno, creme per la pelle, rossetti, creme antinvecchiamento, struccanti, spray per capelli, utilizzato per prevenire la loro fotodegradazione)
- Al fine di evitare rischi di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le aree trattate con indumenti, durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione
- Lavarsi le mani accuratamente dopo ogni applicazione del prodotto
- Non si deve superare la durata del trattamento raccomandata causa del rischio di sviluppo di dermatite da contatto e aumento delle reazioni di fotosensibilità nel tempo
- I pazienti con asma in combinazione con rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasali hanno un rischio maggiore di allergia all'aspirina e/o FANS rispetto al resto della popolazione
- Bambini: la sicurezza e l'efficacia del ketoprofene in gel nei bambini non sono state stabilite

IBIFEN 50 mg/g Gel contiene paraidrossibenzoati, quindi può provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Le interazioni sono improbabili poiché le concentrazioni nel siero, dopo somministrazione topica sono basse. È opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

In assenza di dati clinici con la forma per uso topico cutaneo si fa riferimento alle forme per uso sistemico.

Gravidanza

Non ci sono dati clinici sull'uso di forme topiche di ketoprofene durante la gravidanza. Anche se l'esposizione sistemica è inferiore rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica al ketoprofene raggiunta dopo la somministrazione topica possa essere dannosa per un embrione/feto. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Ibifen non deve essere utilizzato se non in caso di assoluta necessità. Se utilizzato, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza l'uso sistemico di inibitori della prostaglandin-sintetasi, incluso il ketoprofene possono causare tossicità cardiopolmonare e renale nel feto.

Al termine della gravidanza si può verificare un prolungamento del tempo di sanguinamento sia nella madre che nel bambino e un ritardo del travaglio.

Pertanto, il ketoprofene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ketoprofene nel latte materno.

Il ketoprofene non è raccomandato nelle donne che allattano.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento IBIFEN 50 mg/g Gel deve essere usato solo dopo aver consultato il medico e aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio nel proprio caso. Consultate il medico nel caso sospettiate uno stato di gravidanza o desideriate pianificare una maternità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Viene utilizzata la seguente convenzione di frequenza delle CIOMS:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10\,000$ a $<1/1000$)

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

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

Disturbi del sistema immunitario

- Non nota: shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: reazioni cutanee locali quali eritema, eczema, prurito e sensazioni di bruciore

- Raro: reazioni dermatologiche: fotosensibilizzazione e orticaria. Si sono verificati raramente casi di reazioni avverse più gravi, come eczema bolloso o flitrenulare, che possono estendersi oltre la zona di applicazione o diventare generalizzate

- Non nota: dermatite bollosa

Patologie renali e urinarie

- Molto raro: casi di peggioramento di una preesistente insufficienza renale

Sono stati riportati anche isolati casi di reazioni avverse di tipo sistemico come disturbi renali.

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

Sintomatologia

È improbabile che il sovradosaggio sia causato da somministrazione topica. Se ingerito accidentalmente, il gel può provocare effetti indesiderati sistemici secondo la quantità ingerita. Tuttavia, nel caso in cui ciò avvenga, il trattamento sarà di tipo sintomatico e di supporto come nei casi di sovradosaggio di antiflogistici per uso orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio non steroideo per uso topico. Codice ATC M02AA10

IBIFEN è a base di ketoprofene, una sostanza antinfiammatoria, analgesica ed antipiretica di tipo non steroideo (FANS), la cui efficacia si esplica mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine.

Il ketoprofene, in adatto eccipiente, raggiunge per via transcutanea i focolai flogistici, consentendo il trattamento locale delle affezioni dolorose delle articolazioni, dei tendini, dei legamenti e dei muscoli.

IBIFEN 50 mg/g gel può contribuire, altresì, qualora associato con opportune terapie per via generale, alla risoluzione dei processi infiammatori superficiali interessanti cute, vene, vasi linfatici, linfoghiandole.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per via cutanea l'assorbimento è scarsissimo. Infatti, l'applicazione di 250 mg di Ketoprofene per via percutanea determina livelli plasmatici del principio attivo pari a 0.20-0.36 mcg/ml dopo circa 4-10 ore dall'applicazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In considerazione del profilo farmacocinetico ottenuto con l'uso topico della sostanza si può ragionevolmente escludere ogni effetto collaterale di tipo sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbossipolimetilene, alcol etilico, esteri dell'acido p-idrossibenzoico, essenza di neroli, essenza di lavanda, trietanolammina, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono richieste particolari precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente tubo di alluminio morbido da 50 g di gel

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A. Via Fossignano, 2 – 04011 Aprilia (LT)
e-mail: info@ibi-lorenzini.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBIFEN 50 mg/g Gel • AIC n° 024994105

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023