

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUBITENE 200 mg compresse effervescenti  
SUBITENE 400 mg compresse effervescenti  
SUBITENE 200 mg granulato per soluzione orale  
SUBITENE 400 mg granulato per soluzione orale  
SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Compresse effervescenti

Ogni compressa da 200 mg contiene:

Principio attivo: Ibuprofene sale sodico diidrato 256 mg (corrispondenti a 200 mg di Ibuprofene).

Ogni compressa da 400 mg contiene:

Principio attivo: Ibuprofene sale sodico diidrato 512 mg (corrispondenti a 400 mg di Ibuprofene).

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo

#### Granulato per soluzione orale

Ogni bustina da 200 mg contiene:

Principio attivo: Ibuprofene sale sodico diidrato 256 mg (corrispondenti a 200 mg di Ibuprofene).

Ogni bustina da 400 mg contiene:

Principio attivo: Ibuprofene sale sodico diidrato 512 mg (corrispondenti a 400 mg di Ibuprofene).

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, aspartame

#### Compresse rivestite con film

Ogni compressa da 200 mg contiene:

Principio attivo: Ibuprofene 200 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

Granulato per soluzione orale

Compresse rivestite con film

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

SUBITENE 200 mg compresse effervescenti, granulato per soluzione orale e compresse rivestite con film

Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 1-2 compresse o 1-2 bustine, due-tre volte al giorno.

Non superare la dose di 6 compresse o 6 bustine al giorno.

Assumere il prodotto a stomaco pieno.

SUBITENE 400 mg compresse effervescenti e granulato per soluzione orale

Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 1 compressa o 1 bustina 2-3 volte al giorno.

Non superare la dose di 3 compresse o 3 bustine al giorno.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti (età compresa tra 12 anni e 18 anni) o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

Non superare le dosi consigliate; in particolare i pazienti anziani dovrebbero attenersi ai dosaggi minimi sopraindicati

Anziani: i FANS devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani che sono più inclini a eventi avversi e sono ad aumentato rischio di emorragia gastrointestinale potenzialmente fatale, ulcerazione o perforazione (vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento è considerato necessario deve essere usata la più bassa dose per la più breve durata necessaria per il controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzionalità epatica, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione epatica deve essere monitorata. SUBITENE è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3)

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

#### Modo di somministrazione

Assumere il prodotto a stomaco pieno.

Compresse effervescenti: la dose deve essere sciolta in un bicchiere d'acqua ed assunta subito dopo la preparazione della soluzione.

Granulato per soluzione orale: la dose deve essere sciolta in un bicchiere d'acqua mescolando con un cucchiaino fino a dissoluzione ed assunta subito dopo la preparazione della soluzione.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Non somministrare ai bambini al di sotto dei 12 anni.
- Ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri antireumatici (acido acetilsalicilico, ecc.) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ulcera gastroduodenale attiva o grave o altre gastropatie.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Insufficienza epatica o renale grave.
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Le bustine di granulato per soluzione orale contengono aspartame; sono pertanto controindicate in soggetti affetti da fenilchetonuria (vedi anche sezione 4.4).
- Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

In pazienti asmatici l'ibuprofene deve essere utilizzato con cautela, dopo aver consultato il medico. L'uso di SUBITENE, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

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

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con i FANS, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

Il consumo di alcol deve essere evitato in quanto può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, soprattutto quelli che interessano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

L'uso di SUBITENE deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

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

*Anziani:* i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi paragrafo 4.2).

##### *Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione*

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (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 protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e paragrafo 4.5).

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

Controllare attentamente i pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedi paragrafo 4.5).

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

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

##### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

Cautela è richiesta prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Subitene. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico.

#### Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione all'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese. Qualora dovessero manifestarsi segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, il trattamento con ibuprofene deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (come appropriato).

#### Effetti renali

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

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

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali.

In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti, con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

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

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

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

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

#### Disturbi respiratori

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

#### Reazioni di ipersensibilità

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

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

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

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

#### Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

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

#### Effetti ematologici

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

#### Meningite asettica

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

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

#### Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Subitene 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 Subitene è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

SUBITENE 400 mg granulato per soluzione orale contiene:

- 2,15 g saccarosio per bustina; i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
- 20 mg di aspartame per bustina, una fonte di fenilalanina. Pertanto è controindicato nei soggetti con fenilchetonuria.
- 2,3 mmol (90 mg) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.
- 1,9 mmol (45 mg) di sodio per bustina equivalente al 2.25% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film contiene

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

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

SUBITENE 200 mg compresse effervescenti contiene:

- 27 mg di sodio (1,2 mmol) per compressa

equivalente al 1.35% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

- 866 mg di potassio (22 mmol) per compressa. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio

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

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

SUBITENE 400 mg compresse effervescenti contiene:

- 50 mg di sodio (2,2 mmol) per compressa equivalente al 2.53% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

- 866 mg di potassio (22 mmol) per compressa. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

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

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

SUBITENE 200 mg granulato per soluzione orale contiene:

- 23 mg di sodio (1 mmol) per bustina equivalente al 1.15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto

- 90 mg di potassio (2,3 mmol) per bustina. Di ciò devono tenere conto i pazienti con ridotta funzionalità renale o in dieta ipopotassica.

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

- 20 mg di aspartame per bustina, una fonte di fenilalanina. Pertanto è controindicato nei soggetti con fenilchetonuria.

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

E' consigliabile ricorrere al consiglio del medico in caso di qualunque concomitante terapia prima della somministrazione del prodotto. L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto con cautela in combinazione con le sostanze elencate di seguito.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin o l'eparina (vedi paragrafo 4.4). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

Acido acetilsalicilico, inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2) e altri FANS: queste sostanze possono far aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). E' comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico: la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è stato considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono SUBITENE in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

Fenitoina e litio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparazioni di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici con possibilità di raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia adeguata durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.

Metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurre la clearance con conseguente aumento del rischio di tossicità.

Moclobemide: aumenta l'effetto di ibuprofene.

Aminoglicosidi: i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi aumentandone la tossicità.

Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glicosidi sierici.

Colestiramina: la concomitante somministrazione di ibuprofene e colestiramina può prolungare e ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Comunque la rilevanza clinica di tale interazione non è nota.

Ciclosporine: la somministrazione concomitante di ciclosporina e di alcuni FANS causa un aumentato rischio di danno renale. Questo effetto non può essere escluso per la combinazione di ciclosporina e ibuprofene.

Estratti vegetali: Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento in associazione a FANS.

Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, il loro utilizzo dopo la somministrazione di mifepristone può determinare una riduzione dell'effetto del mifepristone. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS e prostaglandine nello stesso giorno non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

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

Sulfaniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree. Nel caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.

Tacrolimus: la co-somministrazione di FANS e tacrolimus può determinare un aumento del rischio di nefrotossicità.

Zidovudina: ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi e di ematoma in pazienti emofilici HIV positivi in contemporaneo trattamento con Zidovudina ed altri FANS. Si raccomanda un esame ematologico 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Ritonavir: può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei FANS.

Probenecid: rallenta l'escrezione di ibuprofene, con possibile aumento delle loro concentrazioni plasmatiche.

Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene (substrato del CYP2C9) determinando un aumento dell'esposizione all'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), si è osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%.

Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene nei casi di co-somministrazione con inibitori forti del CYP2C9.

Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifylline): possono potenziare gli effetti collaterali gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcera.

Baclofene: elevata tossicità del baclofene.

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

##### Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato ritenuto che il rischio 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 embrionale-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, SUBITENE non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se SUBITENE è usato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre

il feto a :

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

Conseguentemente SUBITENE è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

Molto rari (<1/10,000).

### **Patologie gastrointestinali**

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente. Dopo somministrazione di SUBITENE sono stati riportati: senso di peso allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

*Non comuni:* gastriti.

*Molto rari:* pancreatiti.

### **Disturbi del sistema immunitario**

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

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

### **Patologie cardiache e vascolari**

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

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

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

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

*Non nota:* Sindrome di Kounis.

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

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

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

### **Disturbi psichiatrici**

*Non comuni:* insonnia, ansietà

*Rari:* depressione, stato confusionale, allucinazioni.

### **Patologie del sistema nervoso**

*Comuni:* capogiro .

*Non comuni:* parestesia, sonnolenza.

*Rari:* neurite ottica, meningite asettica

### **Infezioni e infestazioni**

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

*Non comuni:* rinite.  
*Rari:* meningite asettica

### **Patologie dell'apparato respiratorio**

*Non comuni:* broncospasmo, dispnea, apnea.

### **Patologie dell'occhio**

*Non comuni:* disturbi visivi.

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

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

*Non comuni:* udito compromesso, tinnito, vertigine.

### **Patologie epatobiliari**

*Non comuni:* funzione epatica alterata, epatite e ittero.

*Molto rari:* insufficienza epatica

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Non comuni:* reazioni di fotosensibilità

*Molto rari:* Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica) *Non nota:* Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG).

### **Patologie renali e urinarie**

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

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune:* malessere, affaticamento.

*Rari:* edema.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Tossicità

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

### Sintomi

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

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

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

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

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

### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

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

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

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

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: farmaci antinfiammatori ed antireumatici

Codice ATC: M01AE01

Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici ad attività antinfiammatoria.

L'attività analgesica è di tipo non narcotico.

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

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

SUBITENE 200 mg e 400 mg compresse effervescenti e 200 mg e 400 mg granulato per soluzione orale, permettono la solubilizzazione dell'ibuprofene e garantiscono un ottimo e rapido assorbimento del componente attivo dopo somministrazione orale.

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

La  $DL_{50}$  nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg. Tuttavia è importante notare che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresse effervescenti

Ogni compressa effervescente da 200 mg contiene:

Potassio carbonato, acido citrico anidro, sorbitolo (E420), aroma menta-liquirizia, saccarina sodica, acesulfame potassico, saccarosio monopalmitato.

Ogni compressa effervescente da 400 mg contiene:

Potassio carbonato, acido citrico anidro, sorbitolo (E420), saccarina sodica, aroma menta-liquirizia, saccarosio monopalmitato.

#### Granulato per soluzione orale

Ogni bustina da 200 mg contiene:

Saccarosio, potassio bicarbonato, aroma arancia, acesulfame potassico, aspartame (E951).

Ogni bustina da 400 mg contiene:

Saccarosio, potassio bicarbonato, aroma arancia, acesulfame potassico, aspartame (E951).

#### Compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, carbossimetilamido sodico A, magnesio stearato. Film-rivestimento: ipromellosa, cellulosa microcristallina, macrogol stearato, saccarosio, talco, titanio diossido (E171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche dell'ibuprofene verso altri componenti.

### **6.3 Periodo di validità**

SUBITENE 200 mg compresse effervescenti: 3 anni

SUBITENE 400 mg compresse effervescenti: 3 anni

SUBITENE 200 mg granulato per soluzione orale: 3 anni

SUBITENE 400 mg granulato per soluzione orale: 3 anni

SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film: 30 mesi

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

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

#### Compresse effervescenti

Conservare il contenitore delle compresse ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

#### Granulato per soluzione orale

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione

#### Compresse rivestite con film

Conservare nella confezione originale.

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

#### SUBITENE 200 mg compresse effervescenti

Contenitore in polipropilene con tappo in polietilene con gel di silice come essiccante. Confezione da 10 compresse.

SUBITENE 400 mg compresse effervescenti

Contenitore in polipropilene con tappo in polietilene con gel di silice come essiccante. Confezione da 10 compresse.

SUBITENE 200 mg granulato per soluzione orale

Bustine termosaldate in poliaccoppiato carta/polietilene/alluminio/surlyn.

Confezioni da 6 bustine e da 12 bustine.

SUBITENE 400 mg granulato per soluzione orale

Bustine termosaldate in poliaccoppiato carta/polietilene/alluminio/surlyn.

Confezioni da 6 bustine e da 12 bustine.

SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC sigillati con fogli di alluminio laccato.

Confezioni da 6 compresse, 12 compresse e 24 compresse.

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

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

**7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FARMAKOPEA S.p.A., Via Aldo Moro, 11 – 20074 Carpiano (MI).

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SUBITENE 400 mg compresse effervescenti, 10 compresse: AIC n. 034764011

SUBITENE 200 mg compresse effervescenti, 10 compresse: AIC n. 034764035

SUBITENE 400 mg granulato per soluzione orale, 6 bustine: AIC n. 034764047

SUBITENE 400 mg granulato per soluzione orale, 12 bustine: AIC n. 034764050

SUBITENE 200 mg granulato per soluzione orale, 6 bustine: AIC n. 034764062

SUBITENE 200 mg granulato per soluzione orale, 12 bustine: AIC n. 034764074

SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film, 6 compresse: AIC n. 034764086

SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film, 12 compresse: AIC n. 034764098

SUBITENE 200 mg compresse rivestite con film, 24 compresse: AIC n. 034764100

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

Data della prima autorizzazione: gennaio 2002.

Data del rinnovo più recente: gennaio 2012.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**