

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIBALGINAFOR 400 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene:

Principio attivo: ibuprofene 400 mg

Eccipienti con effetti noti: aspartame, saccarosio, potassio bicarbonato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale.

Granuli bianchi da sciogliere in acqua.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori muscolari e osteoarticolari, dolori mestruali. Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, anziani e adolescenti oltre i 12 anni

Una bustina 2- 3 volte al giorno.

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

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

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

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

Modo di somministrazione

Sciogliere il contenuto della bustina in un bicchiere di acqua, mescolando con un cucchiaino fino a completa dissoluzione e bere immediatamente la soluzione.

Assumere il medicinale a stomaco pieno.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Non somministrare ai bambini al di sotto di 12 anni di età.
- Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma (vedere anche paragrafo 4.4).
- Ulcera peptica grave o in fase attiva.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Insufficienza epatica o renale grave.
- Insufficienza cardiaca grave (IV classe NYHA).
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Cibalginafor non deve essere somministrato a pazienti con condizioni cliniche che determinino un aumento della tendenza al sanguinamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

L'uso di Cibalginafor, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione di Cibalginafor dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

L'uso di Cibalginafor deve essere evitato in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Come altri FANS, ibuprofene può mascherare segni di infezione a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

Effetti gastrointestinali

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali, sono state segnalate con tutti i FANS, incluso l'ibuprofene, e possono avvenire in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

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.

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

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

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

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastro-intestinale in pazienti che assumono Cibalginafor, il trattamento deve essere sospeso.

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

Effetti epatici

Quando l'ibuprofene viene prescritto a pazienti con funzionalità epatica alterata è richiesta stretta sorveglianza medica, poiché la loro condizione potrebbe essere esacerbata.

Come con altri FANS, ibuprofene incluso, i valori di uno o più enzimi del fegato possono aumentare.

Nel caso in cui l'ibuprofene venga prescritto per un periodo di tempo prolungato, è indicato un monitoraggio regolare della funzionalità epatica come misura precauzionale. Se si osserva persistenza o peggioramento dei valori di funzionalità epatica alterati, se si sviluppano segni o sintomi compatibili con lo sviluppo di malattia epatica o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, eruzione cutanea), il trattamento con ibuprofene deve essere sospeso. Con l'uso di ibuprofene può svilupparsi epatite senza sintomi prodromici. L'ibuprofene è controindicato in caso di grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Quando l'ibuprofene è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché il farmaco potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema in associazione con la terapia con FANS, incluso l'ibuprofene, particolare cautela è richiesta nei pazienti con funzione cardiaca e renale compromessa, storia di ipertensione, anziani, pazienti che ricevono un trattamento concomitante con diuretici o farmaci che possono impattare significativamente sulla funzionalità renale, e in quei pazienti con deplezione sostanziale del volume extracellulare da qualsiasi causa, per esempio prima o dopo un intervento chirurgico maggiore. In questi casi quando viene somministrato ibuprofene, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale come misura precauzionale. L'interruzione del trattamento è solitamente seguita da un ritorno allo stato di pre-trattamento. L'ibuprofene è controindicato in caso di insufficienza renale o cardiaca gravi (vedere paragrafo 4.3).

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS, incluso l'ibuprofene (vedere sezione 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene.

Il trattamento con Cibalginafor deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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.

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca è richiesta cautela, poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Malattie respiratorie pre-esistenti

Nei pazienti con asma, rinite allergica stagionale, edema della mucosa nasale (per esempio poliposi nasale), malattia polmonare cronica ostruttiva o infezioni croniche del tratto respiratorio (soprattutto se collegate a sintomi simili a quelli della rinite allergica), le reazioni ai FANS come esacerbazione dell'asma, edema di Quincke o orticaria sono più frequenti che negli altri pazienti. Si raccomanda particolare cautela in questi pazienti (pronti all'emergenza).

L'ibuprofene è controindicato nei soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma (vedere paragrafo 4.3).

Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo

In pazienti con LES e disordini misti del tessuto connettivo vi può essere un aumentato rischio di meningite asettica (vedere sotto e paragrafo 4.8).

Meningite asettica

In pazienti trattati con ibuprofene è stata osservata molto raramente una meningite asettica. Sebbene sia probabile che questa si verifichi con maggiore probabilità in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e malattie correlate del tessuto connettivo, è stata segnalata anche in soggetti senza una malattia cronica di base.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Cibalginafor 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 Cibalginafor 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.

Cibalginafor 400 mg granulato per soluzione orale contiene aspartame

Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Cibalginafor 400 mg granulato per soluzione orale contiene saccarosio

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

Cibalginafor 400 mg granulato per soluzione orale contiene sodio

Questo medicinale contiene 45 mg di sodio per bustina, equivalente a 2,25% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Cibalginafor 400 mg granulato per soluzione orale contiene potassio

Questo medicinale contiene 2,3 mmol (o 88 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Acido acetilsalicilico

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

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

Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2: evitare l'uso concomitante di due o più FANS in quanto ciò comporta un aumento del rischio di effetti avversi (vedere paragrafo 4.4).

L'ibuprofene deve essere utilizzato con cautela in combinazione con:

- **litio:** l'ibuprofene può aumentare le concentrazioni plasmatiche di litio per ridotta eliminazione di quest'ultimo. Si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli sierici di litio;
- **glicosidi cardiaci:** l'ibuprofene, come altri FANS, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di glicosidi. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di glicosidi;
- **diuretici e agenti antipertensivi:** come altri FANS, l'uso concomitante di ibuprofene con diuretici o agenti antipertensivi (per esempio beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II) può causare una riduzione del loro effetto antipertensivo. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela e i pazienti, specialmente anziani, devono essere sottoposti a monitoraggio periodico della pressione arteriosa. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente in seguito, particolarmente per diuretici e ACE inibitori, a causa del rischio aumentato di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio può essere associato con aumentati livelli sierici di potassio, che pertanto devono essere monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4);
- **corticosteroidi:** la somministrazione concomitante di ibuprofene e corticosteroidi può aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);

- **anticoagulanti:** i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4);
- **agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs):** aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);
- **sulfaniluree:** i FANS possono potenziare l'effetto delle sulfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree che assumevano ibuprofene;
- **metotrexato:** i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurne la clearance, con conseguente aumento del rischio di tossicità. In generale non si devono somministrare FANS entro i 10 giorni successivi alla somministrazione di alte dosi di metotrexato (> 15 mg/settimana). Se una somministrazione concomitante si rende necessaria, il paziente deve essere attentamente monitorato per la tossicità, soprattutto mielosoppressione e tossicità gastrointestinale. Inoltre, il rischio potenziale di interazioni va preso in considerazione anche nel trattamento a basse dosi di metotrexato (< 15 mg/settimana), in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, che durante il trattamento di associazione deve essere monitorata, particolarmente nelle prime settimane;
- **ciclosporina e tacrolimus:** l'ibuprofene, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina e del tacrolimus per riduzione della sintesi renale delle prostaglandine. Pertanto l'ibuprofene deve essere somministrato a dosi più basse di quelle utilizzate nei pazienti che non assumono questi agenti immunosoppressori e la funzionalità renale va strettamente controllata.
- **antibatterici fluorochinoloni:** ci sono stati casi isolati di convulsioni che possono essere state indotte dall'uso concomitante di fluorochinolone e FANS;
- **fenitoina:** quando si usa fenitoina in concomitanza con ibuprofene, i livelli ematici di fenitoina possono aumentare. Si raccomanda pertanto il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina;
- **colestipolo e colestiramina:** quando somministrati contemporaneamente a ibuprofene, possono indurre un ritardo o diminuire l'assorbimento di quest'ultimo. Pertanto, si raccomanda di somministrare ibuprofene almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina;
- **potenti inibitori del CYP2C9:** la somministrazione concomitante di ibuprofene con agenti inibitori del CYP2C9 (quali sulfonpirazone, fluconazolo e voriconazolo), richiede cautela perché potrebbe portare a un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione all'ibuprofene dovuto all'inibizione del metabolismo dell'ibuprofene;
- **zidovudina:** esiste un aumentato rischio di tossicità ematologica in caso di somministrazione contemporanea con i FANS. Ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi ed ematomi in pazienti emofilici sieropositivi per HIV trattati contemporaneamente con zidovudina ed ibuprofene.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stata segnalata in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Cibalginafor può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Cibalginafor non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se Cibalginafor è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a Cibalginafor per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Cibalginafor deve essere interrotto.

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 (vedere sopra);

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Allattamento

Come altri FANS, l'ibuprofene passa nel latte materno in piccole quantità. Sebbene ad oggi non siano noti effetti indesiderati nel lattante, è opportuno usare cautela quando l'ibuprofene è somministrato a una donna che allatta.

Fertilità

Vi sono evidenze che mostrano che i farmaci che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possono causare una riduzione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo evento è però reversibile con la sospensione del trattamento.

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

Generalmente non ci sono effetti alle basse dosi raccomandate e per brevi periodi di trattamento.

Tuttavia, i pazienti che manifestano effetti come vertigini quando assumono ibuprofene devono astenersi dal guidare o dall'usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere sezione 4.4).

Dopo somministrazione di Cibalginafor sono stati segnalati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere sezione 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

In associazione al trattamento con i FANS sono stati segnalati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

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

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	Trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosi ¹ .
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Reazioni di ipersensibilità inclusa orticaria e prurito
Molto raro:	Reazione anafilattica, angioedema.
Patologie del sistema nervoso	
Non comune:	Mal di testa, vertigini.
Molto raro	Meningite asettica ² (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Molto raro:	Tinnito, compromissione dell'udito.
Patologie gastrointestinali	
Non comune:	Dolore addominale, nausea, dispepsia.
Raro:	Vomito.
Molto raro:	Ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, gastrite. Peggioramento di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4).
Patologie epatobiliari	
Molto raro:	Alterazione dei test di funzionalità epatica, alterazione della funzionalità epatica, ittero, epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Eruzione cutanea.
Molto raro:	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, dermatite
Non nota:	bollosa. Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), reazioni di fotosensibilità.
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	Insufficienza renale, necrosi papillare ³ .

1) I primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, stanchezza grave, lividi e sanguinamento inspiegabili.

2) I primi sintomi sono: tensione nucale, cefalea, nausea, vomito, febbre, disorientamento

3) Specialmente con l'uso prolungato

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

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

Sintomi

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

I sintomi di sovradosaggio più comunemente segnalati comprendono: nausea, vomito (con eventuale presenza di tracce di sangue), dolore addominale, letargia e sonnolenza, confusione, nistagmo.

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

Raramente sono stati anche segnalati ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, cianosi diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati segnalati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia, dolore toracico, palpitazioni, debolezza, ematuria, sensazione di freddo al corpo e insorgenza di problemi respiratori. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

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

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto.

Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

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

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

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveneni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01

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

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale e rettale; assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli sierici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rilevato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezza e un massimo di tre ore. L'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore. L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immutato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'escrezione è rapida e i livelli sierici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20% sotto forma di farmaco come tale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun rischio specifico per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo.

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

Saccarosio, potassio bicarbonato, aroma arancia, acesulfame potassico, aspartame.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 12 bustine termosaldate in poliaccoppiato carta/polietilene/alluminio/surlin da 400 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vemedia Manufacturing B.V.
Verrijn Stuartweg 60
1112 AX Diemen (Paesi Bassi)

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

CIBALGINAFOR 400 mg granulato per soluzione orale - 12 bustine A.I.C. n. 038599015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25/03/2009

Data del rinnovo più recente: 23/07/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIBALGINAFOR 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo: ibuprofene 400 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film bianche, rotonde e biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura: mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori muscolari e osteoarticolari, dolori mestruali. Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, anziani e adolescenti oltre i 12 anni

Una compressa 2- 3 volte al giorno.

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

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

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

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

Compresse: le compresse vanno deglutite intere con acqua o altro liquido.

Assumere il medicinale a stomaco pieno.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Non somministrare ai bambini al di sotto di 12 anni di età.
- Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma (vedere anche paragrafo 4.4).
- Ulcera peptica grave o in fase attiva.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

- Insufficienza epatica o renale grave.
- Insufficienza cardiaca grave (IV classe NYHA).
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Cibalginafor non deve essere somministrato a pazienti con condizioni cliniche che determinino un aumento della tendenza al sanguinamento.

4.5. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

L'uso di Cibalginafor, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione di Cibalginafor dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

L'uso di Cibalginafor deve essere evitato in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Come altri FANS, ibuprofene può mascherare segni di infezione a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

Effetti gastrointestinali

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali, sono state segnalate con tutti i FANS, incluso l'ibuprofene, e possono avvenire in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

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.

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

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

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

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastro-intestinale in pazienti che assumono Cibalginafor, il trattamento deve essere sospeso.

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

Effetti epatici

Quando l'ibuprofene viene prescritto a pazienti con funzionalità epatica alterata è richiesta stretta sorveglianza medica, poiché la loro condizione potrebbe essere esacerbata.

Come con altri FANS, ibuprofene incluso, i valori di uno o più enzimi del fegato possono aumentare. Nel caso in cui l'ibuprofene venga prescritto per un periodo di tempo prolungato, è indicato un monitoraggio regolare della funzionalità epatica come misura precauzionale. Se si osserva persistenza o peggioramento dei valori di funzionalità epatica alterati, se si sviluppano segni o sintomi compatibili con lo sviluppo di malattia epatica o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, eruzione cutanea), il trattamento con ibuprofene deve essere sospeso. Con l'uso di ibuprofene può svilupparsi epatite senza sintomi prodromici. L'ibuprofene è controindicato in caso di grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Quando l'ibuprofene è somministrato in pazienti con porfiria epatica è richiesta attenzione poiché il farmaco potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema in associazione con la terapia con FANS, incluso l'ibuprofene, particolare cautela è richiesta nei pazienti con funzione cardiaca e renale compromessa, storia di ipertensione, anziani, pazienti che ricevono un trattamento concomitante con diuretici o farmaci che possono impattare significativamente sulla funzionalità renale, e in quei pazienti con deplezione sostanziale del volume extracellulare da qualsiasi causa, per esempio prima o dopo un intervento chirurgico maggiore. In questi casi quando viene somministrato ibuprofene, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale come misura precauzionale. L'interruzione del trattamento è solitamente seguita da un ritorno allo stato di pre-trattamento. L'ibuprofene è controindicato in caso di insufficienza renale o cardiaca gravi (vedere paragrafo 4.3).

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state segnalate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS, incluso l'ibuprofene (vedere sezione 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene.

Il trattamento con Cibalginafor deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

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.

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca è richiesta cautela, poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Malattie respiratorie pre-esistenti

Nei pazienti con asma, rinite allergica stagionale, edema della mucosa nasale (per esempio poliposi nasale), malattia polmonare cronica ostruttiva o infezioni croniche del tratto respiratorio (soprattutto se collegate a sintomi simili a quelli della rinite allergica), le reazioni ai FANS come esacerbazione

dell'asma, edema di Quincke o orticaria sono più frequenti che negli altri pazienti. Si raccomanda particolare cautela in questi pazienti (pronti all'emergenza).

L'ibuprofene è controindicato nei soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma (vedere paragrafo 4.3).

Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo

In pazienti con LES e disordini misti del tessuto connettivo vi può essere un aumentato rischio di meningite asettica (vedere sotto e paragrafo 4.8).

Meningite asettica

In pazienti trattati con ibuprofene è stata osservata molto raramente una meningite asettica. Sebbene sia probabile che questa si verifichi con maggiore probabilità in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e malattie correlate del tessuto connettivo, è stata segnalata anche in soggetti senza una malattia cronica di base.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Cibalginafor 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 Cibalginafor 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Acido acetilsalicilico

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

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

Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2: evitare l'uso concomitante di due o più FANS in quanto ciò comporta un aumento del rischio di effetti avversi (vedere paragrafo 4.4).

L'ibuprofene deve essere utilizzato con cautela in combinazione con:

- **litio:** l'ibuprofene può aumentare le concentrazioni plasmatiche di litio per ridotta eliminazione di quest'ultimo. Si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli sierici di litio;
- **glicosidi cardiaci:** l'ibuprofene, come altri FANS, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di glicosidi. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di glicosidi;
- **diuretici e agenti antipertensivi:** come altri FANS, l'uso concomitante di ibuprofene con diuretici o agenti antipertensivi (per esempio beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II) può causare una riduzione del loro effetto antipertensivo. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela e i pazienti, specialmente anziani, devono essere sottoposti a monitoraggio periodico della pressione arteriosa. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente in seguito, particolarmente per diuretici e ACE inibitori, a causa del rischio aumentato di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio può essere associato con aumentati livelli sierici di potassio, che pertanto devono essere monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4);
- **corticosteroidi:** la somministrazione concomitante di ibuprofene e corticosteroidi può aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);

- **anticoagulanti**: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4);
- **agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs)**: aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);
- **sulfaniluree**: i FANS possono potenziare l'effetto delle sulfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree che assumevano ibuprofene;
- **metotrexato**: i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurre la clearance, con conseguente aumento del rischio di tossicità. In generale non si devono somministrare FANS entro i 10 giorni successivi alla somministrazione di alte dosi di metotrexato (> 15 mg/settimana). Se una somministrazione concomitante si rende necessaria, il paziente deve essere attentamente monitorato per la tossicità, soprattutto mielosoppressione e tossicità gastrointestinale. Inoltre, il rischio potenziale di interazioni va preso in considerazione anche nel trattamento a basse dosi di metotrexato (< 15 mg/settimana), in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, che durante il trattamento di associazione deve essere monitorata, particolarmente nelle prime settimane;
- **ciclosporina e tacrolimus**: l'ibuprofene, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina e del tacrolimus per riduzione della sintesi renale delle prostaglandine. Pertanto l'ibuprofene deve essere somministrato a dosi più basse di quelle utilizzate nei pazienti che non assumono questi agenti immunosoppressori e la funzionalità renale va strettamente controllata.
- **antibatterici fluorochinoloni**: ci sono stati casi isolati di convulsioni che possono essere state indotte dall'uso concomitante di fluorochinolone e FANS;
- **fenitoina**: quando si usa fenitoina in concomitanza con ibuprofene, i livelli ematici di fenitoina possono aumentare. Si raccomanda pertanto il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina;
- **colestipolo e colestiramina**: quando somministrati contemporaneamente a ibuprofene, possono indurre un ritardo o diminuire l'assorbimento di quest'ultimo. Pertanto, si raccomanda di somministrare ibuprofene almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina;
- **potenti inibitori del CYP2C9**: la somministrazione concomitante di ibuprofene con agenti inibitori del CYP2C9 (quali sulfonpirazone, fluconazolo e voriconazolo), richiede cautela perché potrebbe portare a un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione all'ibuprofene dovuto all'inibizione del metabolismo dell'ibuprofene;
- **zidovudina**: esiste un aumentato rischio di tossicità ematologica in caso di somministrazione contemporanea con i FANS. Ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi ed ematomi in pazienti emofilici sieropositivi per HIV trattati contemporaneamente con zidovudina ed ibuprofene.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stata segnalata in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'uso di Cibalginafor può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre

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

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 (vedere sopra);

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

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Allattamento

Come altri FANS, l'ibuprofene passa nel latte materno in piccole quantità. Sebbene ad oggi non siano noti effetti indesiderati nel lattante, è opportuno usare cautela quando l'ibuprofene è somministrato a una donna che allatta.

Fertilità

Vi sono evidenze che mostrano che i farmaci che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possono causare una riduzione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo evento è però reversibile con la sospensione del trattamento.

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

Generalmente non ci sono effetti alle basse dosi raccomandate e per brevi periodi di trattamento. Tuttavia, i pazienti che manifestano effetti come vertigini quando assumono ibuprofene devono astenersi dal guidare o dall'usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere sezione 4.4).

Dopo somministrazione di Cibalginafor sono stati segnalati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere sezione 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

In associazione al trattamento con i FANS sono stati segnalati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

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

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (la

frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	Trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosi ¹ .
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Reazioni di ipersensibilità inclusa orticaria e prurito
Molto raro:	Reazione anafilattica, angioedema.
Patologie del sistema nervoso	
Non comune:	Mal di testa, vertigini.
Molto raro	Meningite asettica ² (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Molto raro:	Tinnito, compromissione dell'udito.
Patologie gastrointestinali	
Non comune:	Dolore addominale, nausea, dispepsia.
Raro:	Vomito.
Molto raro:	Ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, gastrite. Peggioramento di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4).
Patologie epatobiliari	
Molto raro:	Alterazione dei test di funzionalità epatica, alterazione della funzionalità epatica, ittero, epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Eruzione cutanea.
Molto raro:	Sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica epidermica, dermatite bollosa.
Non nota:	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), reazioni di fotosensibilità.
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	Insufficienza renale, necrosi papillare ³ .

1) I primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, stanchezza grave, lividi e sanguinamento inspiegabili.

2) I primi sintomi sono: tensione nucale, cefalea, nausea, vomito, febbre, disorientamento

3) Specialmente con l'uso prolungato

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

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

Sintomi

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

I sintomi di sovradosaggio più comunemente segnalati comprendono: nausea, vomito (con eventuale presenza di tracce di sangue), dolore addominale, letargia e sonnolenza, confusione, nistagmo.

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

Raramente sono stati anche segnalati ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, cianosi diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati segnalati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia, dolore toracico, palpitazioni, debolezza, ematuria, sensazione di freddo al corpo e insorgenza di problemi respiratori. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

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

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto.

Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

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

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

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveneni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01

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

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale e rettale; assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli sierici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rilevato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezza e un massimo di tre ore. L'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore. L'ibuprofene è

metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immutato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'escrezione è rapida e i livelli sierici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20% sotto forma di farmaco come tale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun rischio specifico per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo.

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

Amido di mais, amido pregelatinizzato, silice colloidale anidra, acido stearico, ipromellosa, cellulosa microcristallina, titanio diossido.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vemedia Manufacturing B.V.
Verrijn Stuartweg 60
1112 AX Diemen (Paesi Bassi)

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

CIBALGINAFOR 400 mg compresse rivestite con film - 10 compresse A.I.C. n. 038599027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25/03/2009

Data del rinnovo più recente: 23/07/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco