

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di ibuprofene.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese da 200 mg:

Comprese bianche, ovali, biconvesse, rivestite con film e con un'incisione su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore da lieve a moderato, quali cefalea, compresa cefalea emicranica, mal di denti.

Dismenorrea primaria.

Febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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). Questo medicinale è indicato solo per trattamenti a breve termine, non superiori a 7 giorni. Se i sintomi persistono o peggiorano, consultare il medico.

La dose di ibuprofene dipende dall'età e dal peso corporeo del paziente.

Deglutire la compressa con un bicchiere d'acqua durante o dopo i pasti.

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

Febbre e dolore da lieve a moderato

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni (≥ 40 kg):

200-400 mg somministrati in una singola dose o 3-4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore. Il dosaggio in caso di cefalea emicranica è: 400 mg somministrati in una singola dose, se necessario 400 mg a intervalli di 4-6 ore.

La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

Bambini in età compresa tra 6-12 anni (>20 kg):

Bambini in età compresa tra 6-9 anni (20-29 kg): 200 mg 1-3 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, secondo necessità.

La dose massima giornaliera non deve superare i 600 mg.

Bambini in età compresa tra 10-12 anni (30-40 kg): 200 mg 1-4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, secondo necessità.

La dose massima giornaliera non deve superare gli 800 mg.

Dismenorrea primaria

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni :

200-400 mg 1-3 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, al bisogno. La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

Bambini e Adolescenti

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

Anziani

I FANS devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani che sono più soggetti a eventi avversi e sono maggiormente a rischio di emorragia, ulcera o perforazione gastrointestinale potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento è considerato necessario, occorre somministrare la dose minima per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi. Il trattamento deve essere rivalutato a intervalli regolari e sospeso se non si osserva alcun beneficio o se si sviluppa intolleranza.

renale

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità epatica, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile per il periodo più breve necessario a controllare i sintomi; la funzionalità epatica deve essere monitorata. (Per i pazienti con grave insufficienza epatica, vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg
- reazioni di ipersensibilità precedenti (ad es. asma, rinite, orticaria o angioedema) in risposta all'acido acetilsalilico o ad altri FANS
- anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, in correlazione a terapia precedente con FANS
- ulcera peptica/emorragia attiva o anamnesi di ricorrenza della condizione (due o più episodi distinti comprovati di ulcerazione o sanguinamento)
- malattia attiva o storia di colite ulcerosa, morbo di Crohn, ulcera peptica o emorragia gastrointestinali ricorrenti (definite come due o più episodi distinti di ulcerazione o emorragia accertata)

- condizioni cliniche che comportano una maggiore tendenza all'emorragia o all'emorragia attiva
- grave insufficienza epatica
- grave insufficienza renale (filtrazione glomerulare inferiore a 30 mL/min)
- insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA)
- coronaropatia
-
- severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi)
- sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo
- disematopoiesi di origine non nota
-
- disturbo congenito del metabolita della porfirina (ad esempio porfiria acuta intermittente)
- Pazienti con problemi nella produzione di cellule del sangue di causa sconosciuta
-
- alcolismo cronico (da 14 a 20 drink/settimana o più)
- bambini di età inferiore ai 6 anni.

La somministrazione di ibuprofene è controindicata durante il terzo trimestre di gravidanza e l'assunzione tenendo conto della tipologia di medicinale (medicinale non soggetto a prescrizione medica), nel caso di gravidanza e/o allattamento, il farmaco non deve essere dispensato se non su indicazione medico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deve essere evitato l'uso di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg in concomitanza con FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (Cox 2).

I pazienti asmatici devono consultare il medico prima di assumere l'ibuprofene (vedere di seguito).

L'uso di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo impiegando la dose efficace più bassa, per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi GI e cardiovascolari riportati di seguito). I pazienti trattati con FANS a lungo termine devono essere posti sotto regolare sorveglianza medica per monitorare gli eventi avversi.

Nelle condizioni riportate di seguito, IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg deve essere somministrato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio:

- Lupus eritematoso sistemico (LES) o altre malattie autoimmuni
- primo e secondo trimestre di gravidanza
- allattamento
- pressione sanguigna alta incontrollata
- insufficienza cardiaca congestizia
- cardiopatia ischemica accertata
- malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare
- età pediatrica
- disidratazione significativa (causata da vomito, diarrea o assunzione insufficiente di liquidi),

Nei seguenti casi occorre prestare particolare cautela:

- patologie gastrointestinali, comprese malattie infiammatorie intestinali croniche (colite ulcerosa, morbo di Crohn)
- insufficienza cardiaca e ipertensione
- funzionalità renale ridotta
- disfunzione epatica
- disturbo dell'ematopoiesi
- difetti della coagulazione del sangue
- allergie, febbre da fieno, gonfiore cronico della mucosa nasale, delle adenoidi, malattia ostruttiva cronica delle vie respiratorie o asma bronchiale
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione gastrointestinale

Con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante il trattamento, è stato segnalato sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, anche letale, con o senza sintomi premonitori o anamnesi remota di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è maggiore con dosi di FANS più elevate, nei pazienti con anamnesi di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose minima disponibile.

Per questi pazienti ed anche per i pazienti che richiedono la somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a bassa dose o altri medicinali che potrebbero aumentare il rischio gastrointestinale, occorre prendere in considerazione la terapia di associazione con farmaci gastroprotettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere di seguito e paragrafo 4.5.)

I pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale insolito (in particolare sanguinamento gastrointestinale) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento.

Occorre prestare cautela nei pazienti trattati con farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin o eparina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antiplateletici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si sviluppa sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché la patologia può essere aggravata (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi respiratori

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo, orticaria e angioedema.

Reazioni di ipersensibilità

Raramente si sono osservate gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad esempio shock anafilattico).

Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione di Ibuprofene Zentiva Italia, il trattamento deve essere interrotto. Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

È necessaria cautela nei pazienti che hanno sofferto di reazioni allergiche o ipersensibilità ad altre sostanze, poiché potrebbero avere un aumentato rischio di reazioni al farmaco. È richiesta cautela nei pazienti affetti da raffreddore da fieno, polipi nasali o infezioni croniche ostruttive del tratto respiratorio, poiché in tali pazienti esiste un maggior rischio che si verifichino reazioni allergiche. Le reazioni di ipersensibilità possono presentarsi sotto forma di attacchi d'asma (il cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke o orticaria.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, sono necessari un monitoraggio e una consultazione appropriati perché in associazione alla terapia con FANS sono stati segnalati ritenzione idrica, ipertensione ed edema.

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.

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Ibuprofene Zentiva Italia. La sindrome di Kounis è caratterizzata da sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o da ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che potenzialmente porta all'infarto del miocardio.

Reazioni cutanee severe

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), inclusa dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), che può essere potenzialmente fatale, sono state segnalate in combinazione con l'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si sono verificate nel primo mese. Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, l'ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e l'assunzione di ibuprofene deve essere interrotta immediatamente considerato un trattamento alternativo (se necessario).

Eccezionalmente, la varicella può essere causa di complicazioni dovute a infezioni della pelle e tessuti molli gravi. Ad oggi, il ruolo contribuyente dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere cancellato. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di Ibuprofene Zentiva Italia in caso di varicella.

Effetti renali

A causa del suo effetto sulla perfusione renale, l'ibuprofene può provocare ritenzione di sodio, potassio e liquidi in pazienti che non hanno mai sofferto in precedenza di disturbi renali. Questo può causare edema o anche determinare insufficienza cardiaca o ipertensione nei pazienti predisposti. Come con altri FANS, la somministrazione prolungata di ibuprofene agli animali ha determinato necrosi papillare renale e altre alterazioni patologiche del rene. Nell'uomo, sono stati segnalati casi di nefrite interstiziale acuta con ematuria, proteinuria e talvolta sindrome nefrotica. Sono stati osservati anche casi di tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine rivestono un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale che può precipitare uno scompenso renale palese. I pazienti che presentano il massimo rischio di sviluppo di questa reazione sono quelli con disfunzione renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, che assumono diuretici e ACE inibitori e gli anziani. La sospensione del trattamento con FANS è seguito in genere da un recupero allo stato clinico precedente al trattamento.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibuprofene Zentiva Italia 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 Ibuprofene Zentiva Italia 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.

Altre precauzioni

Nei pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale, rinite cronica, sinusite, polipi nasali, adenoidi o malattie allergiche, possono essere precipitati broncospasmo, orticaria o angioedema.

Durante l'impiego di analgesici a lungo termine e a dosi elevate, si può presentare cefalea che non deve essere trattata con dosi elevate di questo medicinale. In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare l'uso in associazione di sostanze analgesiche diverse, può causare danno renale permanente e rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Meningite asettica

Durante il trattamento con ibuprofene, sono stati osservati alcuni casi con sintomi di meningite asettica, quali irrigidimento del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento, in pazienti affetti da malattie autoimmuni preesistenti (quali lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo).

Effetti ematologici

L'ibuprofene può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, i pazienti con difetti di coagulazione o in terapia anticoagulante devono essere posti sotto attenta sorveglianza.

In caso di trattamento a lungo termine con ibuprofene, è necessario un monitoraggio periodico della funzionalità epatica e renale, nonché dell'emocromo, in particolare nei pazienti ad alto rischio.

Occorre evitare il consumo di alcol, che potrebbe intensificare gli effetti indesiderati dei FANS, in particolare se a carico del tratto gastrointestinale o del sistema nervoso centrale.

I pazienti trattati con ibuprofene devono segnalare al medico i segni o i sintomi di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale, vista offuscata o altri sintomi a carico degli occhi, eruzione cutanea, aumento di peso o edema.

Con l'uso prolungato di qualsiasi analgesico, può verificarsi mal di testa, che non deve essere trattato. trattati con dosi più elevate del medicinale.

Anziani

Gli anziani mostrano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinale, anche letale (vedere paragrafo 4.2).

Bambini e Adolescenti

Nei bambini e negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

Eccipienti con effetti noti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Occorre evitare l'uso concomitante di ibuprofene con le seguenti sostanze:

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: in conseguenza degli effetti sinergici, l'uso concomitante di più FANS può aumentare il rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali. Pertanto, occorre evitare la somministrazione concomitante di ibuprofene con altri FANS (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin o eparina (vedere paragrafo 4.4). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

Ticlopidina: i FANS non devono essere associati alla ticlopidina a causa del rischio di effetto aggiuntivo sull'inibizione della funzionalità piastrinica.

Metotrexato: i FANS inibiscono la secrezione tubulare del metotrexato e possono verificarsi determinate interazioni metaboliche che determinano una riduzione della clearance del metotrexato. La somministrazione di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può determinare una concentrazione elevata del metotrexato e un aumento dei suoi effetti tossici. Pertanto, occorre evitare l'uso concomitante di FANS e dosi elevate di metotrexato. Inoltre, occorre tenere in considerazione il rischio potenziale di interazioni nel

trattamento a bassa dose di metotrexato, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Nel trattamento di associazione occorre monitorare la funzionalità renale.

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto solo con cautela in associazione con le seguenti sostanze:

Moclobemide: potenzia l'effetto dell'ibuprofene.

Fenitoina, litio: la somministrazione concomitante di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg con preparati contenenti fenitoina o litio può aumentare il livello sierico di questi medicinali. È necessario controllare il livello sierico del litio e si raccomanda di controllare il livello sierico della fenitoina.

Glicosidi cardiaci (es. digossina): i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio del livello sierico della digossina.

Diuretici e antipertensivi: i diuretici e gli ACE inibitori possono aumentare la nefrotossicità dei FANS. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi, compresi gli ACE inibitori e i beta bloccanti. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con ridotta funzionalità renale), l'uso concomitante di un ACE inibitore e un antagonista dell'angiotensina II con un medicinale che inibisce la ciclossigenasi può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale ed anche un'insufficienza renale acuta. Questo effetto è in genere reversibile. Tale associazione deve essere usata solo con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere informati della necessità di bere quantità sufficienti di liquidi; occorre prendere in considerazione il monitoraggio periodico dei valori della funzionalità renale nel periodo immediatamente successivo all'inizio della terapia di associazione.

La somministrazione concomitante di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg e di diuretici risparmiatori di potassio o ACE inibitori può causare iperkaliemia. È necessario un attento monitoraggio dei livelli di potassio.

Captopril: studi sperimentali indicano che l'ibuprofene contrasta l'effetto di aumento dell'escrezione di sodio determinato dal captopril.

Aminoglicosidi: i FANS possono rallentare l'eliminazione degli aminoglicosidi e aumentarne la tossicità.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina: il rischio di danno renale determinato dalla ciclosporina viene aumentato dalla somministrazione concomitante di determinati FANS. Questo effetto non può essere escluso neanche per l'associazione di ciclosporina e ibuprofene.

Colestiramina: il trattamento concomitante con colestiramina e ibuprofene determina un prolungamento e una riduzione (25%) dell'assorbimento dell'ibuprofene. Questi medicinali devono essere somministrati ad almeno un'ora di intervallo.

Tacrolimus: rischio elevato di nefrotossicità.

Zidovudina: vi è evidenza di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma nei pazienti emofiliaci HIV positivi sottoposti a trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene. Potrebbe verificarsi

un aumento del rischio di ematotossicità durante l'uso concomitante di zidovudina e FANS. Si raccomanda di valutare l'emocromo 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento concomitante.

Ritonavir: può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei FANS.

Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, il loro utilizzo dopo la somministrazione di mifepristone può teoricamente determinare una diminuzione nell'efficacia del medicinale. 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. I FANS somministrati negli 8-12 giorni successivi al trattamento con mifepristone possono ridurre l'effetto.

Probenecid o sulfonpirazone: può causare un ritardo nell'eliminazione dell'ibuprofene. L'azione uricosurica di queste sostanze viene ridotta.

Inibitori del CYP2C9 (voriconazolo o fluconazolo): 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, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un aumento del rischio di sviluppo di convulsioni.

Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree. In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

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

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).

Antiaggreganti piastrinici (es. clopidogrel e ticlopidina): maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifillina): possono potenziare gli effetti indesiderati gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcerazione.

Baclofene: tossicità elevata del baclofene.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale-fetale.

I dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è risultato

aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti in funzione della dose e della durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di determinare un aumento della perdita pre e post-impianto e della mortalità embrio-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento delle incidenze di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, in animali trattati con un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

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

Se Ibuprofene Zentiva Italia 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 Ibuprofene Zentiva Italia 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 Ibuprofene Zentiva Italia 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, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o un prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma a dosi terapeutiche per un trattamento a breve termine, il rischio di effetti sul lattante sembra essere improbabile. Se, tuttavia, viene prescritto un trattamento prolungato, si deve valutare la possibilità di uno svezzamento precoce. I FANS devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

Vi sono alcune evidenze del fatto che i medicinali che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possano causare una compromissione della fertilità femminile in virtù di un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento.

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

L'ibuprofene non ha generalmente effetti avversi sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, siccome ad alti dosaggi possono presentarsi effetti indesiderati quali

affaticamento, sonnolenza, vertigini (segnalati come comuni) e disturbi della vista (segnalati come non comuni), in casi isolati la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa. L'effetto è potenziato dall'assunzione concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

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

Patologie gastrointestinali

Gli effetti avversi osservati più comunemente sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, anche letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, sanguinamento gastrointestinale, esacerbazione della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente si è osservata gastrite, ulcera duodenale e perforazione gastrointestinale.

Gli effetti indesiderati sono prevalentemente dose-dipendenti. In particolare, il rischio di sanguinamenti gastrointestinali dipende dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Per altri fattori di rischio noti, vedere paragrafo 4.4.

Disturbi del sistema immunitario

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in seguito al trattamento con ibuprofene. Queste possono comprendere le reazioni allergiche non specifiche e l'anafilassi; reattività del tratto respiratorio, inclusi asma, peggioramento dell'asma, broncospasmo o dispnea; o malattie della pelle, tra cui eruzioni cutanee di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e molto raramente, dermatite bollosa (compresa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica) e eritema multiforme.

Infezioni ed infestazioni

Esacerbazioni dell'infiammazione legate alle infezioni della pelle (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS. Se si verificano o se i segni di un'infezione peggiorano durante l'uso di ibuprofene, il paziente dovrebbe esserlo consigliato di consultare immediatamente un medico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In casi eccezionali possono verificarsi gravi infezioni della cute e complicazioni dei tessuti molli durante l'infezione da varicella (vedere anche "Infezioni ed infestazioni" e paragrafo 4.4).

Cardiopatie e vasculopatie

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 miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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

Gli effetti indesiderati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è 1200 mg.

La valutazione delle reazioni avverse si basa in genere sulla seguente frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

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

Rara (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Molto rara ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Esami diagnostici

Rara: aumento dell'azoto ureico nel sangue, delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione del calcio sierico, aumento dell'acido urico sierico

Patologie cardiache

Molto rara: palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, edema polmonare acuto, edema (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rara: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica. I primi segni sono: febbre, dolore gola, ulcere superficiali nella bocca, sintomi simil-influenzali, grave esaurimento, sanguinamento e lividi inspiegabili.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiro, insonnia, irritabilità

Non comune: parestesia, sonnolenza

Rara: neurite ottica

Molto rara: meningite asettica

Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi visivi

Rara: neuropatia ottica tossica, ambliopia tossica

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: udito compromesso, tinnito, vertigine

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: rinite, asma, dispnea, broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale

Non comune: gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale

Molto rara: esofagite, pancreatite, stenosi intestinali.

Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn

Patologie renali e urinarie

Non comune: sviluppo di edema, in particolare nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale

Molto rara: necrosi papillare renale con l'uso a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità

Comune: eruzione cutanea

Molto rara: gravi forme di reazioni cutanee (eritema multiforme, dermatite esfoliativa, reazioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, alopecia, fascite necrotizzante)

Non nota: Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG).

Patologie vascolari

Molto rara: ipertensione

Non nota: Sindrome di Kounis

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, prurito, porpora ed esantema, nonché attacchi d'asma (talvolta con ipotensione)

Rara: lupus eritematoso sistemico, reazione anafilattica. I sintomi possono comprendere: edema al viso, gonfiore della lingua, gonfiore interno della laringe con restringimento delle vie respiratorie, dispnea, tachicardia, calo della pressione arteriosa fino al punto di shock potenzialmente letale.

Molto rara: gravi reazioni di ipersensibilità.

Patologie epatobiliari

Non comune: epatite, ittero, funzionalità epatica anormale

Molto rara: disfunzione epatica, danno epatico, in particolare con l'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, ansia

Rara: depressione, stato confusionale, allucinazioni

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.

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, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

L'uso prolungato a dosi superiori a quelle raccomandate o il sovradosaggio possono provocare acidosi tubulare renale e ipokaliemia.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita, deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate. Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica. L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori antireumatici, non steroidei. Codice ATC: M01AE01

L'ibuprofene è un FANS che possiede attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica. I modelli animali per il dolore e l'infiammazione indicano che l'ibuprofene inibisce efficacemente la sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore che può essere causato da infiammazione o correlato ad essa, il gonfiore e la febbre. L'ibuprofene esercita un effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine mediante l'inibizione dell'attività della ciclossigenasi. Inoltre, l'ibuprofene determina un effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica stimolata dall'ADP (adenosina difosfato) o dal collagene.

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).

L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine nell'utero, riducendo così la pressione intrauterina attiva e a riposo, le contrazioni uterine periodiche e la quantità di prostaglandine rilasciate nella circolazione. Si presume che queste variazioni spieghino l'alleviamento del dolore mestruale. L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine renali, il che può determinare insufficienza renale, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.3). Le prostaglandine sono collegate all'ovulazione e l'uso di medicinali che ne inibiscono la sintesi può pertanto influire sulla fertilità femminile (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'ibuprofene viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale; le concentrazioni sieriche di picco si osservano 1-2 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

L'ibuprofene si distribuisce rapidamente nell'intero organismo. Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 99%.

Metabolismo

L'ibuprofene viene metabolizzato a livello epatico (idrossilazione, carbossilazione).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 2,5 ore negli individui sani. I metaboliti farmacologicamente inattivi vengono escreti prevalentemente (90%) per via renale, ma anche biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Essendo un medicinale ben consolidato e ampiamente utilizzato, la sicurezza preclinica dell'ibuprofene è ben documentata.

Nei test sugli animali, la tossicità subacuta e cronica dell'ibuprofene è stata mostrata prevalentemente come danno e ulcere del tratto gastrico.

I test in vitro e in vivo non hanno mostrato alcun segno clinicamente significativo di mutagenicità dell'ibuprofene. Inoltre, non sono stati osservati effetti cancerogeni nei topi e nei ratti.

L'ibuprofene inibisce l'ovulazione nei conigli e compromette l'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto e topo). Nei test di riproduzione condotti su ratti e conigli, l'ibuprofene ha mostrato di attraversare la placenta. Con l'uso di dosi tossiche per la madre, le malformazioni si verificano con maggiore frequenza (difetti del setto ventricolare).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Idrossipropilcellulosa

Sodio laurilsolfato

Croscarmellosa sodica

Talco

Rivestimento con film [Opadry (bianco) 06B28499]

Ipromellosa

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

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

Blister opachi in PVC/alluminio.

Confezioni:

Blister:

6, 12, 24 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg compresse rivestite con film 6 compresse - A.I.C. n.: 042324018

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg compresse rivestite con film 12 compresse - A.I.C. n.: 042324020

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg compresse rivestite con film 24 compresse - A.I.C. n.: 042324032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 Novembre 2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di ibuprofene.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese da 400 mg:

Comprese bianche, ovali, biconvesse, rivestite con film e con un'incisione su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore da lieve a moderato, quali cefalea, compresa cefalea emicranica, mal di denti.

Dismenorrea primaria.

Febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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). Questo medicinale è indicato solo per trattamenti a breve termine, non superiori a 7 giorni. Se i sintomi persistono o peggiorano, consultare il medico.

La dose di ibuprofene dipende dall'età e dal peso corporeo del paziente.

Deglutire la compressa con un bicchiere d'acqua durante o dopo i pasti.

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

Febbre e dolore da lieve a moderato

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni (≥ 40 kg):

200-400 mg somministrati in una singola dose o 3-4 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore. Il dosaggio in caso di cefalea emicranica è: 400 mg somministrati in una singola dose, se necessario 400 mg a intervalli di 4-6 ore.

La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

Dismenorrea primaria

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni:

200-400 mg 1-3 volte al giorno a intervalli di 4-6 ore, al bisogno. La dose massima giornaliera non deve superare i 1200 mg.

Adolescenti

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.

Anziani

I FANS devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani che sono più soggetti a eventi avversi e sono maggiormente a rischio di emorragia, ulcera o perforazione gastrointestinale potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento è considerato necessario, occorre somministrare la dose minima per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi. Il trattamento deve essere rivalutato a intervalli regolari e sospeso se non si osserva alcun beneficio o se si sviluppa intolleranza.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità renale, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile per il periodo più breve necessario a controllare i sintomi; la funzionalità renale deve essere monitorata. (Per i pazienti con grave insufficienza renale, vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con riduzione da lieve a moderata della funzionalità epatica, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile per il periodo più breve necessario a controllare i sintomi; la funzionalità epatica deve essere monitorata. (Per i pazienti con grave insufficienza epatica, vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg.
- reazioni di ipersensibilità precedenti (ad es. asma, rinite, orticaria o angioedema) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri FANS
- anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, in correlazione a terapia precedente con FANS
- ulcera peptica/emorragia attiva o anamnesi di ricorrenza della condizione (due o più episodi distinti comprovati di ulcerazione o sanguinamento)
- malattia attiva o storia di colite ulcerosa, morbo di Crohn, ulcera peptica o emorragia gastrointestinali ricorrenti (definite come due o più episodi distinti di ulcerazione o emorragia accertata)
- condizioni cliniche che comportano una maggiore tendenza all'emorragia o all'emorragia attiva
- grave insufficienza epatica
- grave insufficienza renale (filtrazione glomerulare inferiore a 30 mL/min)
- insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA)
- coronaropatia
- severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o assunzione insufficiente apporto di liquidi)
- sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo
- disematopoiesi di origine non nota
- disturbo congenito del metabolita della porfirina (ad esempio porfiria acuta intermittente)
- pazienti con problemi nella produzione di cellule del sangue di causa sconosciuta
- alcolismo cronico (da 14 a 20 drink/settimana o più)
- bambini di età inferiore ai 6 anni.

La somministrazione di ibuprofene è controindicata durante il terzo trimestre di gravidanza e l'assunzione tenendo conto della tipologia di medicinale (medicinale non soggetto a prescrizione medica), nel caso di gravidanza e/o allattamento, il farmaco non deve essere dispensato se non su indicazione medico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deve essere evitato l'uso di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg in concomitanza con FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (Cox 2).

I pazienti asmatici devono consultare il medico prima di assumere l'ibuprofene (vedere di seguito).

L'uso di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo impiegando la dose efficace più bassa, per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi GI e cardiovascolari riportati di seguito). I pazienti trattati con FANS a lungo termine devono essere posti sotto regolare sorveglianza medica per monitorare gli eventi avversi.

Nelle condizioni riportate di seguito, IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg deve essere somministrato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio:

- Lupus eritematoso sistemico (LES) o altre malattie autoimmuni
- primo e secondo trimestre di gravidanza
- allattamento
- pressione sanguigna alta incontrollata
- insufficienza cardiaca congestizia
- cardiopatia ischemica accertata
- Malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare
- età pediatrica
- disidratazione significativa (causata da vomito, diarrea o assunzione insufficiente di liquidi),

Nei seguenti casi occorre prestare particolare cautela:

- patologie gastrointestinali, comprese malattie infiammatorie intestinali croniche (colite ulcerosa, morbo di Crohn)
- insufficienza cardiaca e ipertensione
- funzionalità renale ridotta
- disfunzione epatica
- disturbo dell'ematopoiesi
- difetti della coagulazione del sangue
- allergie, febbre da fieno, gonfiore cronico della mucosa nasale, delle adenoidi, malattia ostruttiva cronica delle vie respiratorie o asma bronchiale
- immediatamente dopo un intervento chirurgico maggiore.

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione gastrointestinale

Con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante il trattamento, è stato segnalato sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, anche letale, con o senza sintomi premonitori o anamnesi remota di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è maggiore con dosi di FANS più elevate, nei pazienti con anamnesi di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose minima disponibile.

Per questi pazienti ed anche per i pazienti che richiedono la somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a bassa dose o altri medicinali che potrebbero aumentare il rischio gastrointestinale, occorre prendere in considerazione la terapia di associazione con farmaci gastroprotettivi (ad es. misoprostol o inibitori della pompa protonica) (vedere di seguito e paragrafo 4.5.)

I pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale insolito (in particolare sanguinamento gastrointestinale) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento.

Occorre prestare cautela nei pazienti trattati con farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin o eparina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antiplateletici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si sviluppa sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti trattati con IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché la patologia può essere aggravata (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi respiratori

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 200 mg deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo, orticaria e angioedema.

Reazioni di ipersensibilità

Raramente si sono osservate gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad esempio shock anafilattico).

Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione di Ibuprofene Zentiva Italia, il trattamento deve essere interrotto. Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

È necessaria cautela nei pazienti che hanno sofferto di reazioni allergiche o ipersensibilità ad altre sostanze, poiché potrebbero avere un aumentato rischio di reazioni al farmaco. È richiesta cautela nei pazienti affetti da raffreddore da fieno, polipi nasali o infezioni croniche ostruttive del tratto respiratorio, poiché in tali pazienti esiste un maggior rischio che si verifichino reazioni allergiche. Le reazioni di ipersensibilità possono presentarsi sotto forma di attacchi d'asma (cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke o orticaria.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, sono necessari un monitoraggio e una consultazione appropriati perché in associazione alla terapia con FANS sono stati segnalati ritenzione idrica, ipertensione ed edema.

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. ≤1200mg/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.

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Ibuprofene Zentiva Italia. La sindrome di Kounis è caratterizzata da sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o da ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che potenzialmente porta all'infarto del miocardio.

Reazioni cutanee severe

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), inclusa dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), che può essere potenzialmente fatale, sono state segnalate in combinazione con l'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si sono verificate nel primo mese. Se compaiono segni e sintomi

suggestivi di queste reazioni, l'ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e l'assunzione di ibuprofene deve essere interrotta immediatamente considerato un trattamento alternativo (se necessario).

Eccezionalmente, la varicella può essere causa di complicazioni dovute a infezioni della pelle e tessuti molli gravi. Ad oggi, il ruolo contribuente dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non può essere cancellato. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di Ibuprofene Zentiva Italia in caso di varicella.

Effetti renali

A causa del suo effetto sulla perfusione renale, l'ibuprofene può provocare ritenzione di sodio, potassio e liquidi in pazienti che non hanno mai sofferto in precedenza di disturbi renali. Questo può causare edema o anche determinare insufficienza cardiaca o ipertensione nei pazienti predisposti.

Come con altri FANS, la somministrazione prolungata di ibuprofene agli animali ha determinato necrosi papillare renale e altre alterazioni patologiche del rene. Nell'uomo, sono stati segnalati casi di nefrite interstiziale acuta con ematuria, proteinuria e talvolta sindrome nefrotica. Sono stati osservati anche casi di tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine rivestono un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale che può precipitare uno scompenso renale palese. I pazienti che presentano il massimo rischio di sviluppo di questa reazione sono quelli con disfunzione renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, che assumono diuretici e ACE inibitori e gli anziani. La sospensione del trattamento con FANS è seguito in genere da un recupero allo stato clinico precedente al trattamento.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Ibuprofene Zentiva Italia 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 Ibuprofene Zentiva Italia 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.

Altre precauzioni

Nei pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale, rinite cronica, sinusite, polipi nasali, adenoidi o malattie allergiche, possono essere precipitati broncospasmo, orticaria o angioedema.

Durante l'impiego di analgesici a lungo termine e a dosi elevate, si può presentare cefalea che non deve essere trattata con dosi elevate di questo medicinale. In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare l'uso in associazione di sostanze analgesiche diverse, può causare danno renale permanente e rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Meningite asettica

Durante il trattamento con ibuprofene, sono stati osservati alcuni casi con sintomi di meningite asettica, quali irrigidimento del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento, in pazienti affetti da malattie autoimmuni preesistenti (quali lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo).

Effetti ematologici

L'ibuprofene può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, i pazienti con difetti di coagulazione o in terapia anticoagulante devono essere posti sotto attenta sorveglianza.

In caso di trattamento a lungo termine con ibuprofene, è necessario un monitoraggio periodico della funzionalità epatica e renale, nonché dell'emocromo, in particolare nei pazienti ad alto rischio.

Occorre evitare il consumo di alcol, che potrebbe intensificare gli effetti indesiderati dei FANS, in particolare se a carico del tratto gastrointestinale o del sistema nervoso centrale.

I pazienti trattati con ibuprofene devono segnalare al medico i segni o i sintomi di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale, vista offuscata o altri sintomi a carico degli occhi, eruzione cutanea, aumento di peso o edema.

Anziani

Gli anziani mostrano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinale, anche letale (vedere paragrafo 4.2).

Bambini e Adolescenti

Nei bambini e negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

Eccipienti con effetti noti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Occorre evitare l'uso concomitante di ibuprofene con le seguenti sostanze:

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: in conseguenza degli effetti sinergici, l'uso concomitante di più FANS può aumentare il rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali. Pertanto, occorre evitare la somministrazione concomitante di ibuprofene con altri FANS (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin o eparina (vedere paragrafo 4.4). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

Ticlopidina: i FANS non devono essere associati alla ticlopidina a causa del rischio di effetto aggiuntivo sull'inibizione della funzionalità piastrinica.

Metotrexato: i FANS inibiscono la secrezione tubulare del metotrexato e possono verificarsi determinate interazioni metaboliche che determinano una riduzione della clearance del metotrexato. La somministrazione di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può determinare una concentrazione elevata del metotrexato e un

aumento dei suoi effetti tossici. Pertanto, occorre evitare l'uso concomitante di FANS e dosi elevate di metotrexato. Inoltre, occorre tenere in considerazione il rischio potenziale di interazioni nel trattamento a bassa dose di metotrexato, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Nel trattamento di associazione occorre monitorare la funzionalità renale.

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto solo con cautela in associazione con le seguenti sostanze:

Moclobemide: potenzia l'effetto dell'ibuprofene.

Fenitoina, litio: la somministrazione concomitante di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg con preparati contenenti fenitoina o litio può aumentare il livello sierico di questi medicinali. È necessario controllare il livello sierico del litio e si raccomanda di controllare il livello sierico della fenitoina.

Glicosidi cardiaci (es. digossina): i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio del livello sierico della digossina.

Diuretici e antipertensivi: i diuretici e gli ACE inibitori possono aumentare la nefrotossicità dei FANS. I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli antipertensivi, compresi gli ACE inibitori e i beta bloccanti. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con ridotta funzionalità renale), l'uso concomitante di un ACE inibitore e un antagonista dell'angiotensina II con un medicinale che inibisce la ciclossigenasi può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale ed anche un'insufficienza renale acuta. Questo effetto è in genere reversibile. Tale associazione deve essere usata solo con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere informati della necessità di bere quantità sufficienti di liquidi; occorre prendere in considerazione il monitoraggio periodico dei valori della funzionalità renale nel periodo immediatamente successivo all'inizio della terapia di associazione.

La somministrazione concomitante di IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg e di diuretici risparmiatori di potassio o ACE inibitori può causare iperkaliemia. È necessario un attento monitoraggio dei livelli di potassio.

Captopril: studi sperimentali indicano che l'ibuprofene contrasta l'effetto di aumento dell'escrezione di sodio determinato dal captopril.

Aminoglicosidi: i FANS possono rallentare l'eliminazione degli aminoglicosidi e aumentarne la tossicità.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina: il rischio di danno renale determinato dalla ciclosporina viene aumentato dalla somministrazione concomitante di determinati FANS. Questo effetto non può essere escluso neanche per l'associazione di ciclosporina e ibuprofene.

Colestiramina: il trattamento concomitante con colestiramina e ibuprofene determina un prolungamento e una riduzione (25%) dell'assorbimento dell'ibuprofene. Questi medicinali devono essere somministrati ad almeno un'ora di intervallo.

Tacrolimus: rischio elevato di nefrotossicità.

Zidovudina: vi è evidenza di un aumento del rischio di emartrosi ed ematoma nei pazienti emofilici HIV positivi sottoposti a trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene. Potrebbe verificarsi un aumento del rischio di ematotossicità durante l'uso concomitante di zidovudina e FANS. Si raccomanda di valutare l'emocromo 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento concomitante.

Ritonavir: può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei FANS.

Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, il loro utilizzo dopo la somministrazione di mifepristone può teoricamente determinare una diminuzione nell'efficacia del medicinale. 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. I FANS somministrati negli 8-12 giorni successivi al trattamento con mifepristone possono ridurre l'effetto.

Probenecid o sulfinpirazone: può causare un ritardo nell'eliminazione dell'ibuprofene. L'azione uricosurica di queste sostanze viene ridotta.

Inibitori del CYP2C9 (voriconazolo o fluconazolo): 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, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un aumento del rischio di sviluppo di convulsioni.

Sulfoniluree: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemico delle sulfoniluree. In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

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

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).

Antiaggreganti piastrinici (es. clopidogrel e ticlopidina): maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifillina): possono potenziare gli effetti indesiderati gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcerazione.

Baclofene: tossicità elevata del baclofene.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale.

I dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è risultato aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti in funzione della dose e della durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di determinare un aumento della perdita pre e post-impianto e della mortalità embrio-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento delle incidenze di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, in animali trattati con un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

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

Se Ibuprofene Zentiva Italia 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 Ibuprofene Zentiva Italia 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 Ibuprofene Zentiva Italia 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, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o un prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma a dosi terapeutiche per un trattamento a breve termine, il rischio di effetti sul lattante sembra essere improbabile. Se, tuttavia, viene prescritto un trattamento prolungato, si deve valutare la possibilità di uno svezzamento precoce. I FANS devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

Vi sono alcune evidenze del fatto che i medicinali che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possano causare una compromissione della fertilità femminile in virtù di un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento.

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

L'ibuprofene non ha generalmente effetti avversi sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, siccome ad alti dosaggi possono presentarsi effetti indesiderati quali affaticamento, sonnolenza, vertigini (segnalati come comuni) e disturbi della vista (segnalati come non comuni), in casi isolati la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa. L'effetto è potenziato dall'assunzione concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

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

Patologie gastrointestinali

Gli effetti avversi osservati più comunemente sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, anche letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, sanguinamento gastrointestinale, esacerbazione della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente si è osservata gastrite, ulcera duodenale e perforazione gastrointestinale.

Gli effetti indesiderati sono prevalentemente dose-dipendenti. In particolare, il rischio di sanguinamenti gastrointestinali dipende dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Per altri fattori di rischio noti, vedere paragrafo 4.4.

Disturbi del sistema immunitario

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in seguito al trattamento con ibuprofene. Queste possono comprendere le reazioni allergiche non specifiche e l'anafilassi; reattività del tratto respiratorio, inclusi asma, peggioramento dell'asma, broncospasmo o dispnea; o malattie della pelle, tra cui eruzioni cutanee di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e molto raramente, dermatite bollosa (compresa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica) e eritema multiforme.

Infezioni ed infestazioni

Esacerbazioni dell'infiammazione legate alle infezioni della pelle (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS. Se si verificano o se i segni di un'infezione peggiorano durante l'uso di ibuprofene, il paziente dovrebbe esserlo consigliato di consultare immediatamente un medico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In casi eccezionali possono verificarsi gravi infezioni della cute e complicazioni dei tessuti molli durante l'infezione da varicella (vedere anche "Infezioni ed infestazioni" e paragrafo 4.4).

Cardiopatie e vasculopatie

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 miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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

Gli effetti indesiderati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è 1200 mg.

La valutazione delle reazioni avverse si basa in genere sulla seguente frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Esami diagnostici

Raro: aumento dell'azoto ureico nel sangue, delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione del calcio sierico, aumento dell'acido urico sierico

Patologie cardiache

Molto rara: palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, edema polmonare acuto, edema (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rara: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica. I primi segni sono: febbre, dolore gola, ulcere superficiali nella bocca, sintomi simil-influenzali, grave esaurimento, sanguinamento e lividi inspiegabili.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiro, insonnia, irritabilità

Non comune: parestesia, sonnolenza

Rara: neurite ottica

Molto rara: meningite asettica

Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi visivi

Raro: neuropatia ottica tossica, ambliopia tossica

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: udito compromesso, tinnito, vertigine

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: rinite, asma, dispnea, broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale

Non comune: gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale

Molto rara: esofagite, pancreatite, stenosi intestinali

Non nota: esacerbazione di colite e morbo di Crohn

Patologie renali e urinarie

- Non comune:* sviluppo di edema, in particolare nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale
- Molto rara:* necrosi papillare renale con l'uso a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune:* orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità
- Comune:* eruzione cutanea
- Molto raro:* gravi forme di reazioni cutanee (eritema multiforme, dermatite esfoliativa, reazioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, alopecia, fascite necrotizzante)
- Non nota:* Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG).

Patologie vascolari

- Molto rara:* ipertensione
- Non nota:* Sindrome di Kounis

Disturbi del sistema immunitario

- Non comune:* reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, prurito, porpora ed esantema, nonché attacchi d'asma (talvolta con ipotensione)
- Rara:* lupus eritematoso sistemico, reazione anafilattica. I sintomi possono comprendere: edema al viso, gonfiore della lingua, gonfiore interno della laringe con restringimento delle vie respiratorie, dispnea, tachicardia, calo della pressione arteriosa fino al punto di shock potenzialmente letale.
- Molto rara:* gravi reazioni di ipersensibilità.

Patologie epatobiliari

- Non comune:* epatite, ittero, funzionalità epatica anormale
- Molto rara:* disfunzione epatica, danno epatico, in particolare con l'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta

Disturbi psichiatrici

- Non comune:* insonnia, ansia
- Rara:* depressione, stato confusionale, allucinazioni

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.

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, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

L'uso prolungato a dosi superiori a quelle raccomandate o il sovradosaggio possono provocare acidosi tubulare renale e ipokaliemia.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

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

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

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo.

In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita, deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

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

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

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori antireumatici, non steroidei. Codice ATC: M01AE01

L'ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici ad attività antinfiammatoria. L'attività analgesica è di tipo non narcotico. I modelli animali per il dolore e l'infiammazione indicano che l'ibuprofene inibisce efficacemente la sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore che può essere causato da infiammazione o correlato ad essa, il gonfiore e la febbre. L'ibuprofene esercita un effetto inibitorio sulla sintesi delle prostaglandine mediante l'inibizione

dell'attività della ciclossigenasi. Inoltre, l'ibuprofene determina un effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica stimolata dall'ADP (adenosina difosfato) o dal collagene.

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).

L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine nell'utero, riducendo così la pressione intrauterina attiva e a riposo, le contrazioni uterine periodiche e la quantità di prostaglandine rilasciate nella circolazione. Si presume che queste variazioni spieghino l'alleviamento del dolore mestruale. L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine renali, il che può determinare insufficienza renale, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.3).

Le prostaglandine sono collegate all'ovulazione e l'uso di medicinali che ne inibiscono la sintesi può pertanto influire sulla fertilità femminile (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'ibuprofene viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale; le concentrazioni sieriche di picco si osservano 1-2 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

L'ibuprofene si distribuisce rapidamente nell'intero organismo. Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 99%.

Metabolismo

L'ibuprofene viene metabolizzato a livello epatico (idrossilazione, carbossilazione).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 2,5 ore negli individui sani. I metaboliti farmacologicamente inattivi vengono escreti prevalentemente (90%) per via renale, ma anche biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Essendo un medicinale ben consolidato e ampiamente utilizzato, la sicurezza preclinica dell'ibuprofene è ben documentata.

Nei test sugli animali, la tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene è stata mostrata prevalentemente come danno e ulcere del tratto gastrico.

I test in vitro e in vivo non hanno mostrato alcun segno clinicamente significativo di mutagenicità dell'ibuprofene. Inoltre, non sono stati osservati effetti cancerogeni nei topi e nei ratti.

L'ibuprofene inibisce l'ovulazione nei conigli e compromette l'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto e topo). Nei test di riproduzione condotti su ratti e conigli, l'ibuprofene ha mostrato di

attraversare la placenta. Con l'uso di dosi tossiche per la madre, le malformazioni si verificano con maggiore frequenza (difetti del setto ventricolare).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Idrossipropilcellulosa
Sodio laurilsolfato
Croscarmellosa sodica
Talco

Rivestimento con film [Opadry (bianco) 06B28499]

Ipromellosa
Macrogol 400
Titanio diossido (E171)

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

Blister opachi in PVC/alluminio.

Confezioni:

Blister:

6, 12 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg compresse rivestite con film 6 compresse - A.I.C. n.: 042324044

IBUPROFENE ZENTIVA ITALIA 400 mg compresse rivestite con film 12 compresse - A.I.C. n.: 042324057

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 Novembre 2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO