

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUFEN ANALGESICO 200 mg compresse rivestite con film

BRUFEN ANALGESICO 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di ibuprofene (come sale di lisina)

Ogni compressa contiene 400 mg di ibuprofene (come sale di lisina)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, rotonda, biconvessa, a bordo smussato, con impresso in inchiostro nero "M" sopra a "IL1" su di un lato della compressa e bianca sull'altro lato.

Dimensioni: 10,5 mm $\pm$ 0,3 mm.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, ovale, biconvessa, a bordo smussato, con impresso in inchiostro nero "M IL2" su di un lato della compressa e bianca sull'altro lato.

Dimensioni: 17,9 mm $\pm$ 0,3 mm x 9,2 mm $\pm$ 0,3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato, quale cefalea, dolore dentale, dolore mestruale e febbre e dolore nel raffreddore comune.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti $\geq$ 40 kg di peso corporeo (12 anni di età e oltre):

(Solo 200 mg)

Dose iniziale: 200 mg o 400 mg. Se necessario può essere assunta una dose addizionale di 1 o 2 compresse (da 200 mg a 400 mg). Il corrispondente intervallo tra dosi deve essere scelto in base ai sintomi e alla dose massima giornaliera raccomandata. Non deve essere inferiore a 6 ore per una dose da 400 mg e non inferiore a 4 ore per una dose da 200 mg. Non superare la dose di 1200 mg in qualsiasi periodo di 24 ore.

(Solo 400 mg)

Dose iniziale: 400 mg. Se necessario può essere assunta una dose addizionale di 400 mg. Il corrispondente intervallo tra dosi deve essere scelto in base ai sintomi e alla dose massima giornaliera raccomandata. Non deve essere inferiore a 6 ore per una dose da 400 mg. Non superare la dose di 1200 mg in qualsiasi periodo di 24 ore.

Popolazione pediatrica

(Solo 200 mg)

Bambini oltre i 6 anni (20 kg – 40 kg di peso corporeo):

L'ibuprofene deve essere usato solo in bambini con un peso corporeo di almeno 20 kg.

La dose massima giornaliera di ibuprofene è di 20 - 30 mg di ibuprofene per kg di peso corporeo, divisi in 3 o 4 dosi individuali con un intervallo tra dosi da 6 a 8 ore. Non deve essere superata la dose massima giornaliera raccomandata. Non deve essere superato un dosaggio massimo di 30 mg/kg di ibuprofene in un periodo di 24 ore.

Si applicano le seguenti informazioni relative al dosaggio:

Peso corporeo	Dose singola	Dose massima giornaliera
20 kg – 29 kg	1 compressa (200 mg di ibuprofene)	3 compresse (equivalenti a 600 mg di ibuprofene)
30 kg – 39 kg	1 compressa (200 mg di ibuprofene)	4 compresse (equivalenti a 800 mg di ibuprofene)

Nel caso in cui questo medicinale sia richiesto per più di 3 giorni nei bambini di età superiore ai 6 anni e negli adolescenti o nel caso in cui i sintomi peggiorino è necessario rivolgersi al medico.

Bambini minori di 6 anni

Ibuprofene è controindicato in bambini minori di 6 anni.

(Solo 400 mg)

Ibuprofene è controindicato negli adolescenti al di sotto di 40 kg di peso corporeo o nei bambini minori di 12 anni.

Nel caso in cui questo medicinale sia richiesto per più di 3 giorni nei bambini di età superiore ai 12 anni e negli adolescenti o nel caso in cui i sintomi peggiorino è necessario rivolgersi al medico.

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

Se il medicinale è richiesto per più di 3 giorni in caso di febbre o per più di 4 giorni per il trattamento del dolore o se i sintomi peggiorano, il paziente deve essere consigliato di consultare un medico.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. I pazienti anziani devono essere monitorati in modo particolarmente attento a causa del possibile profilo degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con sensibilità gastrica

I pazienti con stomaco sensibile devono assumere BRUFEN ANALGESICO durante un pasto.

L'assunzione di ibuprofene dopo un pasto può ritardare l'insorgenza della sua azione. Se questo accade, non deve essere assunto ibuprofene addizionale oltre a quanto specificato al paragrafo 4.2 (Posologia) o fino a quando è trascorso il corrispondente intervallo tra dosi.

Pazienti con compromissione renale

Nessuna riduzione di dose è richiesta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. Per i pazienti con grave disfunzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Pazienti con compromissione epatica

Nessuna riduzione di dose è richiesta nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Per i pazienti con grave disfunzione epatica, vedere paragrafo 4.3.

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione orale e uso a breve termine. Le compresse di ibuprofene devono essere deglutite intere con abbondante acqua. Non masticare le compresse.

4.3. Controindicazioni

L'ibuprofene è controindicato nei pazienti:

- con ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- con precedenti reazioni da ipersensibilità (ad es. broncospasmo, angioedema, rinite, orticaria o asma) in risposta all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad altri antinfiammatori non steroidei (FANS),
- con presenza o anamnesi di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento),
- con anamnesi di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS,
- con grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (Classe IV dell'NYHA) (vedere paragrafo 4.4),
- (Solo 200 mg) bambini al di sotto di 20 kg di peso (circa 6 anni di età)
- (Solo 400 mg) adolescenti al di sotto di 40 kg di peso o bambini minori di 12 anni di età
- con emorragia cerebrovascolare o altri tipi di emorragia attiva,
- con disturbi della formazione del sangue non chiariti,
- con grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi),
- durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la dose minima efficace per il tempo più breve necessario ad ottenere il controllo dei sintomi (vedere effetti sui sistemi gastrointestinale e cardiovascolare).

Si deve usare cautela durante la somministrazione di ibuprofene in pazienti che soffrono delle seguenti condizioni, che possono peggiorare:

- disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (per es. porfiria acuta intermittente),
- disturbi della coagulazione (l'ibuprofene può prolungare la durata del sanguinamento),
- direttamente dopo interventi di chirurgia maggiore,
- lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo (ad es. rischio aumentato di meningite asettica) (vedere paragrafo 4.8),
- ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché la funzionalità renale può deteriorarsi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8),
- in pazienti che soffrono di febbre da fieno, polipi nasali o disturbi respiratori ostruttivi cronici, poiché per loro esiste un rischio aumentato di reazioni allergiche. Questi possono presentare un attacco d'asma (così detta asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria,
- in pazienti che reagiscono con allergia ad altre sostanze, poiché esiste anche un rischio aumentato di comparsa di reazioni da ipersensibilità durante l'uso di ibuprofene.

Anziani

Gli anziani presentano una frequenza aumentata di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento gastrointestinale e perforazione, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2).

Reazioni respiratorie

Un broncospasmo può essere precipitato in pazienti che soffrono di asma bronchiale o malattie allergiche o con anamnesi di tali patologie.

Altri FANS

L'uso di ibuprofene con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, aumenta il rischio di reazioni avverse e deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Effetti renali

Compromissione renale, poiché la funzionalità renale può deteriorarsi ulteriormente (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In termini generali, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare l'associazione di diverse sostanze analgesiche, può portare ad un danno renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Questo rischio può aumentare sotto sforzo fisico associato con perdita di sali e disidratazione. Pertanto deve essere evitato.

Esiste un rischio di compromissione renale nei bambini e negli adolescenti disidratati.

Effetti epatici

Disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

È appropriato sospendere la terapia con ibuprofene quando si verifica deterioramento della funzionalità epatica in concomitanza con la sua somministrazione. Dopo la sospensione del trattamento, lo stato di salute di solito si normalizza. È appropriato anche un monitoraggio occasionale della glicemia.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Si richiede particolare cautela (discutere con il medico o il farmacista) prima di iniziare il trattamento in pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, perché in associazione alla terapia con FANS sono state segnalate ritenzione idrica, ipertensione ed edema.

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

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di iniziare il trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (per es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito o fumo), in particolare se sono necessarie dosi elevate di ibuprofene (2400 mg/die).

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, soprattutto ad una dose elevata (2400 mg/die) e per trattamenti a lungo termine, può essere associato ad un leggero aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non indicano che basse dosi di ibuprofene (per es. ≤ 1200 mg/die) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

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

Alterazione della fertilità femminile

Vi sono alcune evidenze che i farmaci che inibiscono la sintesi delle cicloossigenasi/ prostaglandine, possono causare alterazioni della fertilità femminile, mediante un effetto sull'ovulazione. Questo è reversibile dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sicurezza gastrointestinale

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

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

Nei pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani, il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è maggiore con l'aumento delle dosi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

È opportuno considerare l'uso concomitante di agenti protettivi (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) sia per questi pazienti sia per i pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

È necessaria cautela nel trattamento di pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

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

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione all'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese. Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi). Eccezionalmente la varicella può causare gravi reazioni cutanee e complicazioni infettive ai tessuti molli. Finora il ruolo contributivo dei FANS al peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

BRUFEN ANALGESICO 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 BRUFEN ANALGESICO 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 osservazioni

In rari casi sono state osservate gravi reazioni acute di ipersensibilità (per es. shock anafilattico). La terapia deve essere sospesa ai primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo assunzione/somministrazione di ibuprofene. Le procedure mediche adeguate alla sintomatologia devono essere eseguite da personale specializzato.

L'ibuprofene può inibire temporaneamente la funzionalità piastrinica (aggregazione dei trombociti). Pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione.

Nella somministrazione prolungata dell'ibuprofene, si raccomanda un controllo regolare dei parametri epatici, della funzionalità renale e della conta delle cellule sanguigne.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea può causarne un peggioramento. Se si verifica o si sospetta tale situazione, si deve ottenere consiglio medico e il trattamento deve essere sospeso. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci deve essere sospettata in pazienti che hanno cefalee frequenti o giornaliere nonostante (o a causa) dell'uso regolare di medicinali per la cefalea. La cefalea da uso eccessivo di farmaci non deve essere trattata aumentando il dosaggio del medicinale.

Durante il trattamento con ibuprofene, alcuni casi con sintomi di meningite asettica, come rigidità nucale, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento, sono stati osservati in pazienti con disturbi preesistenti di tipo autoimmune (come Lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo).

Il consumo di alcool deve essere evitato poiché può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, specialmente quelli relativi al tratto gastrointestinale o al sistema nervoso centrale.

I pazienti in trattamento con ibuprofene devono riportare al medico i segni o sintomi di ulcera gastrointestinale o di sanguinamento, di visione annebbiata o altri sintomi oculari, rash cutaneo, aumento di peso o edema.

Se compaiono problemi alla visione, annebbiamento della vista, scotoma o malfunzionamento della percezione dei colori, è necessaria l'interruzione del trattamento.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso di ibuprofene deve essere evitato in associazione con:

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 ci siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati dalla 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 viene considerato probabile in seguito ad uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Altri FANS inclusi salicilati e inibitori selettivi della cicloossigenasi-2: evitare l'uso concomitante di due o più FANS, perché può aumentare il rischio di ulcere gastrointestinali e di sanguinamento dovuti ad un effetto sinergico (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici, ACE inibitori, beta bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II:

i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore, di un beta bloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi, può avere come conseguenza un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente con cadenza regolare.

Diuretici risparmiatori di potassio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e diuretici risparmiatori di potassio, può portare a iperpotassiemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).

Corticosteroidi: aumento del rischio di reazioni avverse, specialmente del tratto gastrointestinale (ulcerazione o emorragia gastrointestinale) (vedere paragrafo 4.4).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

Digossina: i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici di digossina. Un controllo della digossina sierica non è richiesto, come regola, nell'uso corretto (massimo 4 giorni).

Fenitoina: l'uso concomitante di ibuprofene con preparazioni di fenitoina può aumentare i livelli sierici di fenitoina. Un controllo della fenitoina sierica non è richiesto, come regola, nell'uso corretto (massimo 4 giorni).

Litio: vi è evidenza di potenziali aumenti dei livelli plasmatici di litio. Un controllo del litio sierico non è richiesto, come regola, nell'uso corretto (massimo 4 giorni).

Metotrexato: la somministrazione di ibuprofene entro 24 ore prima della somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento della concentrazione di metotrexato e a un aumento degli effetti tossici.

Ciclosporina: il rischio di un effetto dannoso sui reni dovuto alla ciclosporina viene aumentato dalla co-somministrazione di alcuni FANS. Questo effetto non può essere escluso anche per l'associazione della ciclosporina con l'ibuprofene.

Mifepristone. I FANS non devono essere usati per 8-12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone, perché i FANS possono ridurre l'effetto del mifepristone.

Sulfinpirazone: i medicinali che contengono sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.

Probenecid: i medicinali che contengono probenecid possono ridurre l'escrezione dei FANS e possono aumentare le loro concentrazioni sieriche.

Tacrolimus: possibile aumento del rischio di nefrotossicità se i FANS vengono co-somministrati con tacrolimus.

Zidovudina: aumentato rischio di tossicità ematologica quando i FANS vengono co-somministrati con zidovudina. Si raccomanda una conta delle cellule del sangue 1-2 settimane dopo l'inizio della co-somministrazione.

Ci sono indicazioni di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma in pazienti HIV positivi con emofilia in trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

Sulfaniluree: i FANS possono sia aumentare che diminuire l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Si consiglia cautela in caso di trattamento simultaneo.

Antibiotici chinolonici: dati negli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con gli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un aumento del rischio di sviluppare convulsioni.

Alcool, bifosfonati, oxpentifillina (pentossifillina) e sulfinpirazone: possono potenziare gli effetti gastrointestinali e il rischio di sanguinamento o ulcerazione.

Baclofene: aumento della tossicità del baclofene.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati provenienti da studi epidemiologici evidenziano un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha indotto un aumento della perdita pre- e post-impianto e mortalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi, è stato riportato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, compresa quella cardiovascolare.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ibuprofene 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 risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato, se non in casi strettamente necessari. Qualora l'ibuprofene venga utilizzato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. In seguito all'esposizione a ibuprofene per diversi giorni dalla 20a 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 deve essere interrotto.

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

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

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 con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, l'uso di ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Solo piccole quantità di ibuprofene e dei prodotti del suo metabolismo vengono escrete nel latte materno. Ad ora non sono noti effetti dannosi nel lattante. Di conseguenza, ibuprofene può essere utilizzato durante l'allattamento per il trattamento di dolore e febbre a breve termine e alle dosi raccomandate. La sicurezza per uso prolungato non è stata stabilita.

Fertilità

Vi sono evidenze che mostrano che i farmaci che inibiscono la cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare compromissione della fertilità femminile a seguito di un 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

L'ibuprofene ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, poiché a dosaggi elevati possono verificarsi effetti collaterali come affaticamento, sonnolenza, vertigini, disturbi visivi (riportati come comuni), la capacità di guidare e usare macchinari può risultare compromessa in casi individuali. Questo effetto viene potenziato dal consumo simultaneo di alcool.

4.8. Effetti indesiderati

I possibili effetti collaterali sono quelli osservati con ibuprofene acido.

Gli effetti indesiderati sono per lo più dose-dipendenti e variano individualmente. In particolare il rischio di emorragia gastrointestinale è dipendente dalla dose e dalla durata del trattamento. Per altri fattori di rischio, vedere paragrafo 4.4.

I seguenti effetti indesiderati sono legati all'uso a breve termine di ibuprofene a basso dosaggio (fino a 1200 mg al giorno per dolori e febbre da lievi a moderati). Altri effetti indesiderabili possono verificarsi con trattamenti per altre indicazioni o uso prolungato.

Gli effetti indesiderati associati ad ibuprofene sono elencati nella tabella di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per ogni frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di frequenza discendente.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	patologie ematopoietiche ¹
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	reazioni di ipersensibilità con urticaria e prurito ²
	Molto raro	gravi reazioni da ipersensibilità. I sintomi possono comprendere: gonfiore di viso, lingua e laringe, edema, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o grave shock) ²
Disturbi psichiatrici	Raro	confusione, allucinazioni
	Non nota	disturbi psicotici, depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune	mal di testa, sonnolenza, vertigini, affaticamento, agitazione, capogiri, insonnia, irritabilità
	Molto raro	meningite asettica
Patologie dell'occhio	Non nota	ambliopia ⁴ , visione offuscata ⁴ , visione ridotta ⁴
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	Palpitazioni, infarto del miocardio, edema polmonare acuto
	Non nota	insufficienza cardiaca, edema, Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Non nota	ipertensione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Rinite
	Molto raro	Esacerbazione dell'asma
	Non nota	Reazioni delle vie respiratorie come broncospasmo, asma o dispnea ²
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Pirosi, dolore addominale, nausea, dispepsia, diarrea, flatulenza, stipsi e vomito ⁵
	Comune	Ulcera peptica ⁶ , perforazione o sanguinamento gastrointestinali ⁶ , melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, colite
	Non comune	gastrite
	Molto raro	esofagite, pancreatite, restringimento intestinale
	Non nota	esacerbazione di colite e malattia di Crohn ⁷
Patologie epatobiliari	Molto raro	disfunzione epatica, danno epatico, specialmente nell'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta e ittero ⁸
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Fotosensibilità, eruzione cutanea ²

	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica) ²
	Non nota	Alopecia ⁹ , reazione avversa con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS). Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), eruzione fissa da farmaco.
Patologie renali e urinarie	Non comune	sviluppo di edema, specialmente in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale ¹⁰
	Raro	necrosi papillare renale ¹⁰
	Molto raro	Insufficienza renale acuta ¹⁰ , disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	disturbi mestruali
Esami diagnostici	Raro	aumento dell'azoto ureico, delle transaminasi e della fosfatasi alcalina, diminuzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, inibizione dell'aggregazione piastrinica, diminuzione del calcio sierico, aumento dell'acido urico sierico
	Non nota	prolungamento del tempo di sanguinamento ¹¹

Descrizione di reazioni avverse selezionate

¹ Esempi includono anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia e agranulocitosi. Primi segni: febbre, mal di gola, ulcere della bocca, sintomi simil-influenzali, sintomi di grave affaticamento, sanguinamento nasale e cutaneo.

² Reazioni di ipersensibilità: possono includere (a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi, (b) reazioni delle vie respiratorie inclusi asma, esacerbazione dell'asma, broncospasmo e dispnea, oppure (c) varie reazioni cutanee, inclusi orticaria, esantema e porpora, talvolta associati a prurito. Sono stati riportati angioedema e, in casi rari, dermatiti esfoliative e bollose, inclusi necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme. Alcune reazioni che includono irritazione meningea e letargia sono considerate associate a reazioni di ipersensibilità. Lupus eritematoso sistemico e altre patologie del collagene sono fattori di rischio per casi gravi di reazioni generalizzate di ipersensibilità. Reazioni generali di ipersensibilità non sono comuni. I sintomi possono includere febbre con eruzione cutanea, dolore addominale, mal di testa, nausea e vomito, segni di danno epatico e perfino sintomi meningei. In casi rari, l'ibuprofene può portare a broncospasmo in soggetti predisposti.

³ Il meccanismo patogenico della meningite asettica farmaco-indotta non è totalmente compreso. I dati disponibili sulla meningite asettica FANS-correlata suggeriscono tuttavia una reazione di ipersensibilità (dovuta alla correlazione temporale tra la somministrazione del medicinale e la scomparsa dei sintomi dopo interruzione del trattamento). Sono stati osservati casi isolati di sintomi di meningite asettica come rigidità della nuca, mal di testa, vomito, febbre e disorientamento durante il trattamento con ibuprofene in

pazienti con malattie autoimmuni preesistenti (lupus eritematoso sistemico e patologie miste del tessuto connettivo).

⁴ Sono stati osservati effetti reversibili.

⁵ Gli effetti indesiderati più comuni sono effetti indesiderati gastrointestinali.

⁶ Non comunemente fatale, specialmente nei pazienti anziani. Vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

⁷ vedere paragrafo 4.4

⁸ Reazioni epatotossiche possono verificarsi come parte di reazioni generalizzate di ipersensibilità.

⁹ è stata segnalata alopecia reversibile nelle donne di colore.

¹⁰ Specialmente per uso prolungato, associato con elevate concentrazioni di urea sierica, diminuita escrezione di urine ed edema. Inclusa necrosi papillare.

¹¹ L'ibuprofene può prolungare il tempo di sanguinamento a dosi superiori a 1000 mg al giorno.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg al giorno) e per periodi prolungati, può essere associato ad un leggero aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Nei bambini l'ingestione di più di 400 mg/kg può causare sintomi. Negli adulti l'effetto dose-risposta è meno palese. L'emivita in caso di sovradosaggio è di 1,5-3 ore.

Sintomi

Sovradosaggi rilevanti sono generalmente ben tollerati purché non siano coinvolti altri prodotti medicinali. La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di FANS non manifesteranno più di nausea, vomito, dolore epigastrico o più raramente, diarrea. Sono anche possibili tinnito, cefalea, e sanguinamento gastrointestinale. In avvelenamenti più gravi si osserva tossicità sul sistema nervoso centrale, che si manifesta con capogiri, sonnolenza, occasionalmente eccitazione disorientamento, perdita di coscienza (nei bambini anche convulsioni miocloniche) o coma. Occasionalmente i pazienti presentano convulsioni. Nell'avvelenamento grave può comparire acidosi metabolica e il tempo di protrombina/ INR può essere prolungato, probabilmente a causa dell'interferenza con le azioni dei fattori circolanti della coagulazione. Possono verificarsi insufficienza renale acuta e danno epatico. L'uso prolungato di dosi più elevate di quelle raccomandate o un sovradosaggio può portare ad acidosi renale tubulare e ipokaliemia. Negli asmatici è possibile la riacutizzazione dell'asma. Inoltre sono possibili anche ipotensione, depressione respiratoria e cianosi.

Trattamento

Non è disponibile un antidoto specifico. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e include il mantenimento della pervietà delle vie respiratorie e il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali fino alla stabilizzazione. Se necessario, è necessario effettuare una correzione del bilancio degli elettroliti sierici. Diuresi forzata ed emodialisi non sono utili, siccome ibuprofene è ampiamente metabolizzato e quasi totalmente legato alle proteine. Lo svuotamento gastrico o la somministrazione orale di carbone attivo sono indicate se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione di una grande quantità. In caso di sanguinamento gastrointestinale, il carbone attivo potrebbe ostacolare l'endoscopia. Se frequenti e

prolungate, le convulsioni devono essere trattate con diazepam o lorazepam e.v. Per l'asma devono essere somministrati broncodilatatori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti antinfiammatori e antireumatici, non steroidei, derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE01.

Meccanismo di azione

L'ibuprofene lisina è il sale di lisina dell'ibuprofene, un derivato dell'acido propionico. L'ibuprofene è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) che, nei modelli animali convenzionali di infiammazione, ha mostrato di inibire efficacemente la sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, l'ibuprofene riduce il dolore, il gonfiore e la febbre dovuti all'infiammazione. Inoltre, l'ibuprofene inibisce l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP e dal collagene.

Dopo somministrazione orale, l'ibuprofene lisina si dissocia in ibuprofene acido e lisina. La lisina non ha un'attività farmacologica riconosciuta. Pertanto le proprietà farmacologiche dell'ibuprofene lisina sono le stesse dell'ibuprofene acido.

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, quando singole dosi di ibuprofene 400 mg sono state somministrate tra le 8 ore prima e i 30 minuti dopo il rilascio immediato di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati dalla 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 viene considerato probabile in seguito ad uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte dei dati ottenuti dopo somministrazione di ibuprofene acido sono applicabili anche all'ibuprofene lisina.

Dopo somministrazione orale l'ibuprofene viene parzialmente assorbito nello stomaco e successivamente completamente assorbito nell'intestino tenue.

In seguito al metabolismo epatico (idrossilazione, carbossilazione), i metaboliti farmacologicamente inattivi vengono completamente eliminati principalmente per via renale (90%) e anche per via biliare. L'emivita di eliminazione in individui sani e in quelli con malattie epatiche e renali è di 1.8 - 3.5 ore, il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 99%.

I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti dopo 1-2 ore dopo somministrazione orale di una forma farmaceutica a rilascio normale di ibuprofene. Tuttavia, l'ibuprofene è assorbito più rapidamente dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale di compresse di ibuprofene lisina.

Negli anziani non si osservano specifiche differenze nel profilo farmacocinetico.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali, la tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene è stata caratterizzata principalmente da lesione e ulcere nel tratto gastrointestinale. Studi *in-vitro* e *in-vivo* non hanno prodotto evidenze clinicamente rilevanti di effetti mutageni dell'ibuprofene. Studi nel ratto e nel topo non hanno

evidenziato effetti cancerogeni a carico dell'ibuprofene. L'ibuprofene ha inibito l'ovulazione nel coniglio e ha causato disturbi nell'impianto in varie specie animali (coniglio, ratto e topo). Studi sperimentali nel ratto e nel coniglio hanno mostrato che l'ibuprofene attraversa la barriera placentare, dopo la somministrazione di dosi materne tossiche, si è verificato un aumento dell'incidenza di malformazioni (difetti del setto ventricolare) nella progenie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa, microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Crospovidone (E1202)
Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E572)
Talco (E553b).

Rivestimento della compressa

Polivinil alcool idrolizzato (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b).

Inchiostro da stampa

Gommalacca (E904)
Ossido di ferro nero (E172)
Idrossido di ammonio (E527).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Flacone: usare entro 60 giorni dall'apertura. Una volta aperto tenere il flacone ermeticamente chiuso.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali condizioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione in flacone in HDPE, costituita da un flacone in HDPE bianco opaco, con tappo bianco opaco, con alluminio saldatura a induzione ed essiccante (gel di silice).

Nota: la confezione in flacone di HDPE può essere posta in una scatola esterna di cartone, secondo le esigenze commerciali.

Confezione per la dispensazione: confezione in flacone in HDPE, costituita da un flacone in HDPE bianco opaco, con tappo bianco opaco, alluminio saldatura a induzione ed essiccante (gel di silice).

Nota: la confezione in flacone di HDPE può essere posta in una scatola esterna di cartone, secondo le esigenze commerciali.

Confezione in blister, costituita da PVC bianco opaco, laminato con polietilene, ulteriormente rivestito con PVdC su di un lato e lamina di duro alluminio temperato, rivestito con lacca a caldo sull'altro lato (PVC/PE/PVdC).

Confezione in blister saldato a freddo, costituita da laminato saldato a freddo (foglio di alluminio laminato a poliammide orientata su un lato e laminato a PVC sull'altro lato es. OPA/Al/PVC) su un lato e foglio di alluminio duro temperato rivestito da VMCH sigillato con lacca a caldo sull'altro lato.

Contenuto delle confezioni:

Blister: 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 48, 50, 100, 200

Flaconi: 48, 100, 200 (confezione per la dispensazione)

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

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042386019 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386021 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386033 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386045 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386058 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386060 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386072 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386084 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386096 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386591 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386108 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386110 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386122 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386134 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC/AL

042386146 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH

042386159 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH

042386161 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH

042386173 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH

042386185 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386197 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386209 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386211 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386223 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386603 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386235 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386247 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386250 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386262 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386274 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN FLACONE
 HDPE
 042386286 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE
 HDPE
 042386298 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE
 HDPE
 042386300 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386312 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386324 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386336 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386348 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386351 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386363 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386375 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386387 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386615 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386399 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386401 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386413 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386425 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER
 PVC/PE/PVDC/AL
 042386437 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH
 042386449 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER
 OPA/AL/PVC/AL/VMCH

042386452 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386464 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386476 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386488 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386490 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386502 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386514 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386627 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 36 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386526 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386538 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386540 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386553 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL/VMCH
042386565 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN FLACONE
HDPE
042386577 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE
HDPE
042386589 - "400 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE
HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2014

Data del rinnovo più recente: 23 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO