

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBUPROFENE DOC 400 mg compresse rivestite con film.

IBUPROFENE DOC 600 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IBUPROFENE DOC 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di ibuprofene.

IBUPROFENE DOC 600 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di ibuprofene.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come antireumatico in:

- osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omeroale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; artrite reumatoide, morbo di Still.

Come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia:

- nella traumatologia accidentale e sportiva;
- nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;
- in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;
- in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;
- in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;
- in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;
- in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Compresse da 400 mg: 2 - 4 compresse al giorno a giudizio del medico.

Compresse da 600 mg: 1 - 3 compresse al giorno a giudizio del medico.

La dose massima giornaliera di IBUPROFENE DOC non deve superare 1800 mg. In reumatologia, per migliorare la rigidità mattutina, la prima dose orale viene somministrata al risveglio del paziente; le dosi successive possono essere assunte ai pasti.

In presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

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.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 4 giorni negli adulti, deve essere consultato il medico.

Popolazione pediatrica

IBUPROFENE DOC non è raccomandato negli adolescenti di peso inferiore ai 40 kg o nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

Pazienti anziani

I pazienti anziani sono ad aumentato rischio di gravi conseguenze di reazioni avverse. Se si ritiene necessaria la somministrazione di un FANS, si deve usare la dose più bassa efficace per la durata più breve possibile. Durante la terapia con FANS i pazienti devono essere monitorati regolarmente per emorragia gastrointestinale. Se la funzione renale o epatica è compromessa, il dosaggio deve essere valutato su base individuale.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Compromissione renale

È necessaria cautela nella somministrazione in pazienti con compromissione renale. Il dosaggio deve essere valutato su base individuale. La dose deve essere mantenuta la più bassa possibile e la funzione renale deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Assumere IBUPROFENE DOC con abbondante acqua. Per evitare fastidio orale ed irritazione della gola le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate, rotte o succhiate.

Nei pazienti con sensibilità gastrica si raccomanda l'assunzione di ibuprofene durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.

Insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).

Severa insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).

Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

Ulcera peptica grave o in fase attiva.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Pazienti con condizioni cliniche che comportino un aumento della tendenza al sanguinamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Bambini al di sotto dei 12 anni di età o aventi peso corporeo inferiore a 40 kg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di IBUPROFENE DOC in concomitanza di altri FANS, inclusi inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Con l'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico può verificarsi mal di testa che non deve essere trattato con un incremento del dosaggio del medicinale.

L'assunzione di altri FANS o di alcool in concomitanza con IBUPROFENE DOC può determinare un peggioramento degli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8).

Anziani

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

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

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

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

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

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

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di ulcera peptica e altre malattie gastrointestinali (ad esempio colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Usare con cautela anche nei pazienti con difetti della coagulazione.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione, insufficienza cardiaca e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS come l'ibuprofene sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici, e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per esempio ≤ 1200 mg/die) siano associate ad un aumentato 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 effettuata prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p.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 DOC. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione con l'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, nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi)..

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Attualmente, il ruolo dei FANS sul peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

Effetti renali

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

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

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

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

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

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

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

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

Disturbi respiratori

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

Reazioni di ipersensibilità

Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale o malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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

Reazioni di ipersensibilità gravi (ad esempio shock anafilattico) sono state osservate raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo somministrazione di ibuprofene il trattamento deve essere interrotto. Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta poiché l'utilizzo di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale. L'abituale utilizzo concomitante di diversi antidolorifici può ulteriormente aumentare tale rischio. Nei pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta è opportuno ricorrere alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di trattamento e dal monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti ematologici

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

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene sono stati osservati i sintomi di meningite asettica. Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

IBUPROFENE DOC 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 DOC 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.

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

Compromissione della fertilità

L'uso di IBUPROFENE DOC, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto con cautela in combinazione con le sostanze elencate di seguito.

Corticosteroidi: possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

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

Inibitori della COX-2 e altri FANS: queste sostanze possono causare un aumento del rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

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

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acidoacetilsalicilico 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). È comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

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

Medicinali antiipertensivi, betabloccanti, diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi ad esempio ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore, di un betabloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale determinando una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono IBUPROFENE DOC in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

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

Fenitoina e litio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparazioni di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici e possibile raggiungimento della soglia tossica.

Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria, si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia adeguata durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.

Metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e alcune interazioni metaboliche possono verificarsi con conseguente riduzione della clearance del metotrexato e aumento del rischio di tossicità.

Moclobemide: aumenta l'effetto di ibuprofene.

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

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

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

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

Estratti vegetali: il Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento se assunto in associazione a 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 sull'attenuazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

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

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

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

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

Probenecid: può rallentare l'escrezione di ibuprofene, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene.

Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene (substrato del CYP2C9) determinando un aumento dell'esposizione all'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene nei casi di co-somministrazione con inibitori forti del CYP2C9.

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

Baclofene: elevata tossicità del baclofene.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. 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 mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrionale/fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di IBUPROFENE DOC può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del

trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, IBUPROFENE DOC non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se IBUPROFENE DOC è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a IBUPROFENE DOC 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 costrizione del dotto arterioso, il trattamento con IBUPROFENE DOC 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, al termine della gravidanza, a:

- Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- Inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Allattamento

Nei pochi studi ad oggi disponibili, i FANS possono ritrovarsi nel latte materno in concentrazioni molto basse. I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

L'uso di Ibuprofene può compromettere la fertilità femminile tramite effetti sull'ovulazione e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

Durante il trattamento con ibuprofene, i tempi di reazione dei pazienti possono essere alterati a causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali ad esempio cefalea, sonnolenza, vertigini, capogiri, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari. Questo è particolarmente importante durante l'assunzione concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

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

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di IBUPROFENE DOC sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: gastrite.

Molto raro: pancreatite.

Disturbi del sistema immunitario

In seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di:

- reazione allergica non-specifica e raramente anafilassi,
- non comune: reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea,
- diversi disturbi comuni a carico della cute, quali rash di vario tipo, non comuni quali prurito, orticaria, porpora, angioedema e, molto raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Inoltre è stata riportata raramente anche la sindrome lupus eritematoso.

Patologie cardiache e vascolari

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

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

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia, ansietà.

Rari: depressione, stato confusionale.

Allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: mal di testa, capogiro.

Non comuni: parestesia, sonnolenza.

Rari: neurite ottica, meningite asettica.

Infezioni e infestazioni

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

Non comuni: rinite.

Raro: meningite asettica.

Patologie dell'apparato respiratorio

Non comuni: broncospasmo, dispnea, apnea.

Patologie dell'occhio

Non comuni: disturbi visivi.

Rari casi di alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: udito compromesso, tinnito, vertigine.

Patologie epatobiliari

Non comuni: epatite e ittero, funzione epatica alterata.

Molto rara: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni bollose, incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), e reazioni di fotosensibilità (non comune). In casi eccezionali, gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella (vedere "Infezioni e infestazioni" e paragrafo 4.4).

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

Patologie renali e urinarie

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere.

Comune: affaticamento.

Raro: edema.

Le seguenti reazioni avverse possibilmente correlate all'ibuprofene sono presentate secondo la convezione di frequenza MedDRA e classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza sono classificati secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe organo-sistemica	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, ansietà
	Raro	Depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiro
	Non comune	Parestesia, sonnolenza
	Raro	Neurite ottica
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi
	Raro	Neuropatia ottica tossica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Udito compromesso, tinnito, vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale
	Molto raro	Pancreatite
	Non noto	Esacerbazione di colite e morbo di Crohn
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite, ittero, funzionalità epatica anormale;
	Molto raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto	Comune	Rash

sottocutaneo	Non comune	Orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica)
	Non noto	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).
Patologie renali e urinarie	Non comune	Nefrotossicità in varie forme, ad es. nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrotica e insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Fatica
	Raro	Edema
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.4)
	Non noto	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione

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

Negli adolescenti e negli adulti l'effetto di risposta alla dose non è chiaramente definito nel sovradosaggio. L'emivita nel sovradosaggio è di 1,5 - 3 ore.

Tossicità

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

Sintomi

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

I sintomi di sovradosaggio più comunemente segnalati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza e molto raramente diarrea. È possibile anche emorragia gastrointestinale.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. In caso di avvelenamento più grave, si osserva tossicità nel sistema nervoso centrale, che si manifesta come sonnolenza, ed occasionalmente eccitazione e disorientamento o coma. Occasionalmente i pazienti sviluppano convulsioni.

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

Sono stati segnalati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica, e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa dell'interferenza con le azioni di fattori circolatori di coagulazione. Nei pazienti asmatici è possibile l'esacerbazione dell'asma.

L'uso prolungato a dosaggi più elevati rispetto a quelli raccomandati o il sovradosaggio possono causare 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, che includa il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dei segni vitali, 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 o lorazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto. Somministrare broncodilatatori per l'asma.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei – derivati dell'acido propionico. Codice ATC: M01AE01.

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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 trombosano e 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 è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

Biotrasformazione

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immodificato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati.

Eliminazione

L'escrezione è rapida e i livelli serici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20% sotto forma di farmaco come tale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale. Negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno dato rilevanza clinica del potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non è comparsa evidenza degli effetti carcinogeni dell'ibuprofene.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: derivato di cellulosa/poliossil 40 stearato, ipromellosa, titanio diossido, propilenglicole, macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 30 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PVC/Al.

Astuccio contenente 30 compresse rivestite con film da 600 mg in blister PVC/Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

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

- 30 compresse rivestite con film da 400 mg in blister- A.I.C. n. 043109026.
- 30 compresse rivestite con film da 600 mg in blister- A.I.C. n. 043109038.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2015.

Data del rinnovo più recente: Aprile 2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBUPROFENE DOC 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

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Coadiuvante nel trattamento sintomatico degli stati febbrili ed influenzali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

Una compressa 2 - 3 volte al giorno.

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

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, o nel caso di peggioramento della sintomatologia, deve essere consultato il medico.

Se i sintomi persistono o peggiorano, o se il trattamento con IBUPROFENE DOC è richiesto per un periodo superiore a 3 giorni in caso di febbre e 5 giorni in caso di dolore, i pazienti adulti devono consultare il medico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IBUPROFENE DOC nei bambini al di sotto dei 12 anni non è stata ancora stabilita e pertanto IBUPROFENE DOC è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

Compromissione renale

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

In presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Somministrazione orale.

Al fine di ottenere una più rapida insorgenza d'azione, la dose può essere assunta a stomaco vuoto. Nei pazienti con sensibilità gastrica si raccomanda di assumere IBUPROFENE DOC con il cibo.

Assumere IBUPROFENE DOC con abbondante di acqua. Per evitare fastidio orale ed irritazione della gola le compresse devono essere degluite intere e non devono essere masticate, spezzate, rotte o succhiate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.

Insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).

Severa insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).

Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

Ulcera peptica grave o in fase attiva.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Pazienti con condizioni cliniche che comportino un aumento della tendenza al sanguinamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Bambini al di sotto dei 12 anni di età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di IBUPROFENE DOC in concomitanza di altri FANS, inclusi inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Con l'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico può verificarsi mal di testa che non deve essere trattato con un incremento del dosaggio del medicinale.

L'assunzione di altri FANS o di alcool in concomitanza con IBUPROFENE DOC può determinare un peggioramento degli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8).

Anziani

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. Per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali deve essere preso in considerazione l'uso

concomitante di agenti gastroprotettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

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

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

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di ulcera peptica e altre malattie gastrointestinali (ad esempio colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Usare con cautela anche nei pazienti con difetti della coagulazione.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione, insufficienza cardiaca e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS come l'ibuprofene sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici, e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per esempio ≤ 1200 mg/die) siano associate ad un aumentato 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 effettuata prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p.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 DOC. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione con l'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, nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Attualmente, il ruolo dei FANS sul peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

Effetti renali

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

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

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

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

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

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

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

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

Disturbi respiratori

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

Reazioni di ipersensibilità

Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale o malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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

Reazioni di ipersensibilità gravi (ad esempio shock anafilattico) sono state osservate raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo somministrazione di ibuprofene il trattamento deve essere interrotto. Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta poiché l'utilizzo di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale.

L'abituale utilizzo concomitante di diversi antidolorifici può ulteriormente aumentare tale rischio. Nei pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta è opportuno ricorrere alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di trattamento e dal monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti ematologici

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

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene sono stati osservati i sintomi di meningite asettica. Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

IBUPROFENE DOC 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 DOC 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.

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

Compromissione della fertilità

L'uso di IBUPROFENE DOC, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto con cautela in combinazione con le sostanze elencate di seguito.

Corticosteroidi: possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

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

Inibitori della COX-2 e altri FANS: queste sostanze possono causare un aumento del rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

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

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acidoacetilsalicilico 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). È comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

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

Medicinali antiipertensivi, betabloccanti, diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi ad esempio ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore, di un betabloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale determinando una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono IBUPROFENE DOC in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

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

Fenitoina e litio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparazioni di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici e possibile raggiungimento della soglia tossica.

Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria, si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia adeguata durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.

Metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e alcune interazioni metaboliche possono verificarsi con conseguente riduzione della clearance del metotrexato e aumento del rischio di tossicità.

Moclobemide: aumenta l'effetto di ibuprofene.

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

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

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

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

Estratti vegetali: il Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento se assunto in associazione a 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 sull'amaturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

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

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

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

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

Probenecid: può rallentare l'escrezione di ibuprofene, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene.

Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene (substrato del CYP2C9) determinando un aumento dell'esposizione all'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene nei casi di co-somministrazione con inibitori forti del CYP2C9.

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

Baclofene: elevata tossicità del baclofene.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. 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 mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrionale/fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

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

Se IBUPROFENE DOC è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a IBUPROFENE DOC 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 costrizione del dotto arterioso, il trattamento con IBUPROFENE DOC 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, al termine della gravidanza, a:

- Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- Inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Allattamento

Nei pochi studi ad oggi disponibili, i FANS possono ritrovarsi nel latte materno in concentrazioni molto basse. I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

Fertilità

L'uso di Ibuprofene può compromettere la fertilità femminile tramite effetti sull'ovulazione e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

Durante il trattamento con ibuprofene, i tempi di reazione dei pazienti possono essere alterati a causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali ad esempio cefalea, sonnolenza, vertigini, capogiri, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari. Questo è particolarmente importante durante l'assunzione concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

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

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di IBUPROFENE DOC sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: gastrite.

Molto raro: pancreatite.

Disturbi del sistema immunitario

In seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di:

- d. reazione allergica non-specifica e raramente anafilassi,
- e. non comune: reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea,
- f. diversi disturbi comuni a carico della cute, quali rash di vario tipo, non comuni quali prurito, orticaria, porpora, angioedema e, molto raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Inoltre è stata riportata raramente anche la sindrome lupus eritematoso.

Patologie cardiache e vascolari

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

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

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia, ansietà.

Rari: depressione, stato confusionale.

Allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: mal di testa, capogiro.

Non comuni: parestesia, sonnolenza.

Rari: neurite ottica, meningite asettica.

Infezioni e infestazioni

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

Non comuni: rinite.

Raro: meningite asettica.

Patologie dell'apparato respiratorio

Non comuni: broncospasmo, dispnea, apnea.

Patologie dell'occhio

Non comuni: disturbi visivi.

Rari casi di alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: udito compromesso, tinnito, vertigine.

Patologie epatobiliari

Non comuni: epatite e ittero, funzione epatica alterata.

Molto rara: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni bollose, incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), e reazioni di fotosensibilità (non comune). In casi eccezionali, gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella (vedere "Infezioni e infestazioni" e paragrafo 4.4).

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

Patologie renali e urinarie

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere.

Comune: affaticamento.

Raro: edema.

Le seguenti reazioni avverse possibilmente correlate all'ibuprofene sono presentate secondo la convezione di frequenza MedDRA e classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza sono classificati secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro

($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe organo-sistemica	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, ansietà
	Raro	Depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiro
	Non comune	Parestesia, sonnolenza
	Raro	Neurite ottica
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi
	Raro	Neuropatia ottica tossica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Udito compromesso, tinnito, vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale
	Molto raro	Pancreatite
	Non noto	Esacerbazione di colite e morbo di Crohn
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite, ittero, funzionalità epatica anormale;
	Molto raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
	Non comune	Orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica)
	Non noto	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).
Patologie renali e urinarie	Non comune	Nefrotossicità in varie forme, ad es. nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrotica e insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Fatica
	Raro	Edema
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.4)
	Non noto	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Molto raro	Ipertensione

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

Negli adolescenti e negli adulti l'effetto di risposta alla dose non è chiaramente definito nel sovradosaggio. L'emivita nel sovradosaggio è di 1,5 - 3 ore.

Tossicità

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

Sintomi

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

I sintomi di sovradosaggio più comunemente segnalati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza e molto raramente diarrea. È possibile anche emorragia gastrointestinale.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. In caso di avvelenamento più grave, si osserva tossicità nel sistema nervoso centrale, che si manifesta come sonnolenza, ed occasionalmente eccitazione e disorientamento o coma. Occasionalmente i pazienti sviluppano convulsioni.

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

Sono stati segnalati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa dell'interferenza con le azioni di fattori circolatori di coagulazione. Nei pazienti asmatici è possibile l'esacerbazione dell'asma.

L'uso prolungato a dosaggi più elevati rispetto a quelli raccomandati o il sovradosaggio possono causare 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, che includa il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dei segni vitali, 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 o lorazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto. Somministrare broncodilatatori per l'asma.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei – derivati dell'acido propionico. Codice ATC: M01AE01.

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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 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 è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

Biotrasformazione

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immodificato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati.

Eliminazione

L'escrezione è rapida e i livelli serici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20% sotto forma di farmaco come tale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale. Negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno dato rilevanza clinica del potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non è comparsa evidenza degli effetti carcinogeni dell'ibuprofene.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: derivato di cellulosa/poliossil 40 stearato, ipromellosa, titanio diossido, propilenglicole, macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PVC/Al.

Astuccio contenente 12 compresse rivestite con film da 400 mg in blister PVC/Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

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

- 10 compresse rivestite con film da 400 mg in blister - A.I.C. n. 043109014.

- 12 compresse rivestite con film da 400 mg in blister- A.I.C. n. 043109040.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2015.

Data del rinnovo più recente: Aprile 2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO