

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VoltaDexi 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di dexibuprofene.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, bianche, rotonde, con linea di frattura su un lato, ca. 10,2 mm x 4,9 mm.
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VoltaDexi è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico di breve durata del dolore acuto da lieve a moderato e dell'infiammazione come

- dolore muscolo-scheletrico come mal di schiena,
- dolore dentale, dolore dopo estrazione dentale,
- dolore mestruale,
- mal di testa,
- dolore associato al raffreddore e all'influenza.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere regolato in base alla gravità del disturbo e ai problemi del paziente.

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

La dose giornaliera massima raccomandata è di 600 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre singole dosi da 200 mg. L'intervallo tra una dose e l'altra non deve essere inferiore a 6 ore.

La dose giornaliera massima per la dispensazione senza prescrizione medica è di 600 mg di dexibuprofene (3 compresse di VoltaDexi) nelle 24 ore.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali. La compressa deve essere posizionata su una superficie rigida e premuta con due dita, indice o pollice, per essere divisa.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi sull'uso di dexibuprofene nei bambini e negli adolescenti (<18 anni): la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite e quindi non è raccomandato l'uso in queste fasce di età.

Anziani

Negli anziani non sono richieste particolari modifiche del dosaggio. Tuttavia, devono essere prese in considerazione una riduzione e una valutazione della dose individuale a causa dell'aumentata suscettibilità degli anziani alle reazioni avverse del tratto gastrointestinale (GI) (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione epatica

I pazienti che presentano disfunzione epatica da lieve a moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte ed essere strettamente controllati.

Disfunzione renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa in modo da lieve a moderato la dose iniziale deve essere ridotta.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). In generale, i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) vengono preferibilmente assunti con un pasto per ridurre l'irritazione gastrointestinale, in particolare nel caso di uso cronico. Tuttavia, in alcuni pazienti, è prevedibile un ritardo nell'insorgenza dell'azione quando le compresse vengono assunte con i pasti o immediatamente dopo i pasti.

Durata del trattamento

Se le condizioni non migliorano entro 4 giorni (3 giorni se è presente la febbre), si consiglia al paziente di consultare il medico.

4.3 Controindicazioni

Dexibuprofene non deve essere somministrato ai pazienti:

- Con ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro FANS o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nei quali, sostanze con un'azione simile (ad es. acido acetilsalicilico o altri FANS) scatenano attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta o causano polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico.
- Che presentano anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlata ad una precedente terapia con FANS.
- Con in atto o con storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento comprovati).
- Con disturbi emopoietici non chiariti.
- Con sanguinamento cerebrovascolare o altri sanguinamenti in corso.
- Con morbo di Crohn attivo o colite ulcerosa attiva.
- Con insufficienza cardiaca grave (Classe IV della New York Heart Association, NYHA) (vedere paragrafo 4.4).
- Con disfunzione renale grave (GFR <30 ml/min).
- Con disidratazione grave (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).
- Con funzionalità epatica gravemente ridotta.
- Durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e rischi GI e cardiovascolari di seguito).

Si consiglia cautela nei pazienti:

- Con lupus eritematoso sistemico e diverse malattie del tessuto connettivo in quanto vi è un maggior rischio di sviluppare meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).
- Con patologia congenita del metabolismo porfirinico (ad esempio porfiria acuta intermittente).
- Con storia di patologie gastrointestinali o patologie infiammatorie croniche intestinali (colite ulcerosa e morbo di Crohn) (vedere paragrafo 4.8).
- Con ipertensione e (o) insufficienza cardiaca da lieve a moderata poiché sono state segnalate ritenzione di liquidi ed edema in associazione alla terapia con FANS.
- Con danno renale poiché la funzione renale può peggiorare ulteriormente (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).
- Con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).
- Subito dopo interventi chirurgici importanti.
- Con rinite allergica, polipi nasali o malattie croniche ostruttive polmonari, dato che esiste un maggior rischio di reazioni allergiche. Queste possono presentarsi come attacchi d'asma (la cosiddetta asma analgesica), edema di Quincke o orticaria.

Altri FANS

L'uso concomitante di dexibuprofene con altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato.

Anziani

Gli anziani presentano una frequenza maggiore di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale che possono essere fatali.

Rischi gastrointestinali

Emorragia, ulcerazione e perforazione gastrointestinale, talvolta fatali, sono state segnalate, in qualsiasi fase del trattamento, con l'utilizzo di tutti i FANS, con o senza sintomi prodromici o una storia pregressa di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di ulcerazione o perforazione o emorragia gastrointestinale, aumenta con più alte dosi di FANS, nei pazienti con storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), alcolismo e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. Una terapia concomitante con agenti protettivi (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti e anche per i pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

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

Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti orali o parenterali (ad es. eparina o suoi derivati, antagonisti della vitamina K, come acenocumarolo o warfarin e anticoagulanti orali non-vitamina K antagonisti, come rivaroxaban, apixaban o dabigatran), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiplastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

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

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con storia di malattia gastrointestinale infiammatoria (colite ulcerosa, morbo di Crohn) in quanto la loro condizione può peggiorare (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità

Come per altri FANS, possono verificarsi reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, anche in assenza di precedente esposizione al farmaco.

Gravi reazioni da ipersensibilità acuta (ad es. shock anafilattico) si verificano molto raramente. Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità in seguito all'assunzione di ibuprofene, la terapia deve essere sospesa. Le misure mediche richieste sulla base dei sintomi devono essere effettuate da personale esperto.

Effetti respiratori

Nei pazienti affetti da o con storia pregressa di asma bronchiale o malattie allergiche può verificarsi broncospasmo.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata sono necessari monitoraggio e consigli adeguati, poiché in associazione alla terapia con FANS sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto miocardico o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (ad es. ≤ 1200 mg al giorno) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Sebbene vi siano dati limitati sul rischio trombotico arterioso di dexibuprofene, è ragionevole ipotizzare che il rischio con dexibuprofene ad alte dosi (1200 mg/die) sia simile a quello associato ad ibuprofene ad alte dosi (2400 mg/die).

I pazienti affetti da ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-III), cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexibuprofene solo dopo attenta valutazione e dosi elevate (1200 mg/die) devono essere evitate.

Occorre inoltre fare attenzione prima di iniziare il trattamento a lungo termine di pazienti che presentano fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo di sigaretta), in particolare se sono necessarie alte dosi di dexibuprofene (1200 mg/die).

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con VoltaDexi.

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.

Effetti renali ed epatici

È necessario prestare attenzione nei pazienti affetti da malattia epatica e renale; è necessario tenere conto del rischio di ritenzione di liquidi, edema e deterioramento della funzionalità renale. In caso di trattamento di questi pazienti con il dexibuprofene, deve essere impiegata la più bassa dose possibile e la funzionalità renale deve essere regolarmente controllata.

Come per gli altri FANS, il dexibuprofene può essere associato ad effetti avversi sul sistema renale, che possono portare a glomerulonefrite, nefrite interstiziale, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Come per tutti i FANS, dexibuprofene può aumentare i valori di azotemia e creatininemia.

Come per gli altri FANS, dexibuprofene può causare lievi aumenti transitori di alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi dei livelli delle SGOT e SGPT. In caso di aumento consistente di questi parametri, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

In generale, l'uso abituale di analgesici, in particolare la combinazione di diversi farmaci analgesici, può condurre a lesioni renali durature con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Pertanto, devono essere evitate associazioni con l'ibuprofene o con altri FANS (compresi i prodotti di automedicazione e gli inibitori selettivi della COX-2).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione all'uso di dexibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese di trattamento.

Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, dexibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi).

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

VoltaDexi 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 VoltaDexi 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.

È consigliabile evitare l'uso di dexibuprofene in caso di varicella.

Coagulazione

Analogamente agli altri FANS, dexibuprofene può inibire reversibilmente l'aggregazione e la funzionalità piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Occorre prestare attenzione nei pazienti affetti da diatesi emorragica ed altri disordini della coagulazione e quando dexibuprofene viene somministrato contemporaneamente ad anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

I dati degli studi preclinici suggeriscono che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica determinata da basse dosi di acido acetilsalicilico può essere alterata se vengono somministrati contemporaneamente FANS come dexibuprofene. Questa interazione potrebbe ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare. Pertanto nel caso di somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a basse dosi, si deve prestare particolare attenzione se la durata del trattamento eccede il breve termine (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Cefalea da eccessivo uso di medicinali

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea la può peggiorare. Se questa situazione è presente o sospetta, occorre consultare il medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea causata da eccessivo uso di medicinale (*Medication Overuse Headache*, MOH) deve essere sospettata in pazienti che presentano cefalee frequenti o quotidiane nonostante (o a causa di) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

Ulteriori avvertenze e precauzioni di impiego

I pazienti in trattamento a lungo termine con dexibuprofene devono essere monitorati come misura precauzionale (funzionalità renale, epatica ed ematologica/conta ematica).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le informazioni di questa sezione si basano anche sull'esperienza pregressa con dexibuprofene e altri FANS. In generale, i FANS devono essere usati con cautela con altri farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale o sanguinamento gastrointestinale o danno renale.

Non è raccomandato l'uso contemporaneo con:

Altri FANS e salicilati (acido acetilsalicilico come antidolorifico)

Evitare l'uso concomitante con altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, poiché la somministrazione simultanea di FANS diversi può aumentare il rischio di ulcerazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico (come trattamento antiplastrinico)

La somministrazione concomitante di dexibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati. I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene potrebbe inibire in modo competitivo l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti per l'uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). Sebbene non vi siano dati disponibili per dexibuprofene, è ragionevole ipotizzare che esista un'interazione simile tra dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) (che è l'enantiomero farmacologicamente attivo di ibuprofene) e l'acido acetilsalicilico a basse dosi.

Precauzioni:

Antipertensivi (ACE inibitori, bloccanti dei recettori beta o angiotensina II) e diuretici

I FANS possono ridurre l'effetto di questi farmaci. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la cosomministrazione di ACE inibitori, bloccanti dei recettori beta o antagonisti dell'angiotensina-II e agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e successivamente ad intervalli regolari. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.

Antibiotici aminoglicosidici, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

La somministrazione concomitante con FANS può aumentare il rischio di nefrotossicità a causa della ridotta sintesi di prostaglandine nel rene. Durante il trattamento combinato, la funzionalità renale deve essere strettamente controllata, specialmente negli anziani.

Corticosteroidi

Aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come l'eparina o i suoi derivati, gli antagonisti della vitamina K, come l'acenocumarolo o il warfarin, e anticoagulanti orali non-vitamina K antagonisti come rivaroxaban, apixaban o dabigatran (vedere paragrafo 4.4).

Digossina, fenitoina, litio

L'uso concomitante di dexibuprofene con digossina, fenitoina o preparati al litio può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. Il monitoraggio dei livelli sierici di litio, i livelli sierici di digossina e i livelli sierici di fenitoina non sono generalmente richiesti con un uso corretto (3 giorni al massimo).

Metotrexato

Vi è evidenza di un potenziale aumento dei livelli plasmatici di metotrexato. La somministrazione di dexibuprofene entro 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può portare a concentrazioni elevate di metotrexato e a un aumento del suo effetto tossico.

Sulfoniluree

Indagini cliniche hanno dimostrato interazioni tra FANS e antidiabetici (sulfoniluree). Sebbene non siano state descritte interazioni tra ibuprofene o dexibuprofene e sulfoniluree, si raccomanda un controllo dei valori glicemici, così come precauzione durante l'uso concomitante.

Antibiotici chinolonici

I dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un rischio maggiore di sviluppare convulsioni.

Inibitori di CYP2C9

La somministrazione concomitante di dexibuprofene con inibitori di CYP2C9 può aumentare l'esposizione a dexibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9) è stato dimostrato un aumento dell'esposizione a S(+)-ibuprofene di circa l'80-100%. Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di dexibuprofene quando si somministrano contemporaneamente potenti inibitori del CYP2C9, in particolare quando dexibuprofene ad alte dosi viene somministrato con voriconazolo o fluconazolo.

Agenti antiplastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio

La somministrazione concomitante di ibuprofene e diuretici risparmiatori di potassio può causare iperkaliemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).

Zidovudina (azidotimidina)

Aumento del rischio di tossicità ematologica quando i FANS vengono somministrati con zidovudina. Vi è evidenza di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma nei soggetti emofilici HIV (+) in trattamento contemporaneamente con zidovudina e con ibuprofene.

Probenecid e sulfonpirazone

I medicinali contenenti probenecid o sulfonpirazone possono ritardare l'escrezione dell'ibuprofene.

Baclofene

La tossicità di baclofene può svilupparsi dopo l'uso di ibuprofene.

Pemetrexed

Dosi elevate di FANS possono aumentare la concentrazione di pemetrexed. Nei pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min), l'uso concomitante di dexibuprofene ad alte dosi deve essere evitato due giorni prima e due giorni dopo la somministrazione di pemetrexed.

Alcolici

Un eccessivo consumo di alcol durante la terapia con FANS può aumentare gli effetti avversi gastrointestinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

I dati degli studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle fasi iniziali della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è aumentato 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, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine aumenta una perdita pre- e post-impianto e letalità embrio-fetale. Inoltre, sono state segnalate maggiori incidenze di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, negli animali che hanno ricevuto un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico (vedere paragrafo 5.3).

Dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di VoltaDexi 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, a seguito

del trattamento nel secondo trimestre, ci sono state segnalazioni di restringimento del dotto arterioso la maggior parte delle quali si è risolta dopo la sospensione del trattamento.

Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, VoltaDexi non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se VoltaDexi è usato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta quanto più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. In seguito all'esposizione a VoltaDexi per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e del restringimento del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di restringimento del dotto arterioso, il trattamento con VoltaDexi deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (restringimento/chiusura prematura 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 con conseguente travaglio ritardato o prolungato.

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

Allattamento

Ibuprofene viene leggermente escreto nel latte umano. L'allattamento al seno è possibile con dexibuprofene se il dosaggio è basso e il periodo di trattamento è breve.

Fertilità

I farmaci noti nell'inibizione della sintesi delle prostaglandine / cicloossigenasi possono compromettere reversibilmente la fertilità e non sono raccomandati nelle donne che stanno tentando di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte a indagine sull'infertilità, è necessario prendere in considerazione l'interruzione del dexibuprofene.

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

Durante il trattamento con dexibuprofene, la capacità di reazione del paziente può essere ridotta per la potenziale comparsa di effetti collaterali quali capogiri, stanchezza, vertigini o disturbi visivi. Di ciò si deve tener conto quando è necessaria una maggiore attenzione, ad esempio quando si guida o si utilizzano macchinari. Per una dose singola o uso a breve termine di dexibuprofene non sono necessarie precauzioni particolari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

L'esperienza clinica ha dimostrato che il rischio di effetti indesiderati indotti da dexibuprofene è ampiamente paragonabile a quello dell'ibuprofene racemico, vedere anche la sezione 5.1.

Gli eventi avversi più comuni sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi sono prevalentemente dipendenti dalla dose e variano individualmente, in particolare il rischio di insorgenza di effetti indesiderati gastrointestinali dipende dall'intervallo del dosaggio e dalla durata del trattamento.

Alcuni degli effetti indesiderati sottoindicati sono meno frequenti quando la dose massima giornaliera è di 600 mg di dexibuprofene se si confronta la terapia a dosi elevate rispetto alla terapia a lungo termine, ad es. nei pazienti reumatici.

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	da $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raro	da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

b. Tabella delle reazioni avverse

Infezioni e infestazioni	Molto raro	È stato descritto l'aggravamento delle infiammazioni correlate ad infezione (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) durante l'uso di FANS. ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Disturbi emopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). ² .
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee e sensazione di prurito, nonché attacchi di asma (con possibilità di riduzione della pressione arteriosa). ³
	Molto raro	Gravi reazioni di ipersensibilità generale. Possono variare da edema facciale, tumefazione della lingua, tumefazione della laringe interna con costrizione delle vie aeree, respiro affannoso, tachicardia e riduzione della pressione arteriosa fino a shock pericoloso per la vita. Asma aggravata. ³
Disturbi psichiatrici	Molto raro	Reazione psicotica, depressione.
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Disturbi nervosi centrali come cefalea, capogiri, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
	Molto raro	Meningite asettica ⁴ .
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito, udito compromesso dopo un trattamento più lungo.
Patologie cardiache	Molto raro	Edema, palpitazioni, insufficienza cardiaca. ⁵
	Non nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Molto raro	Ipertensione arteriosa, vasculite.
Patologie gastrointestinali	Comune	Disturbi gastrointestinali come dolore addominale, nausea, dispepsia, diarrea, flatulenza, stipsi, bruciore di stomaco, vomito e lievi perdite ematiche gastrointestinali che possono causare anemia in casi eccezionali. ⁶
	Non comune	Ulcere gastrointestinali, perforazione o emorragia gastrointestinale, gastrite, stomatite ulcerosa, aggravamento della colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).
	Molto raro	Esofagite, pancreatite, formazione di stenosi intestinali simili a diaframmi.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee.
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), alopecia, reazioni di fotosensibilità.
	Non noto	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome

		DRESS). Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Broncospasmo (prevalentemente nei pazienti asmatici), aggravamento dell'asma.
Patologie renali e urinarie	Raro	Danno renale (necrosi papillare), concentrazioni elevate di urea nel sangue e concentrazioni elevate di acido urico nel sangue;
	Molto raro	Formazione di edemi, in particolare nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa o insufficienza renale, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica o danno renale. La funzione renale deve essere controllata regolarmente durante il trattamento prolungato.
Patologie epatobiliari	Raro	Alterazioni delle funzioni epatiche (solitamente reversibili).
	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, specialmente durante il trattamento a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta e itterizia.

⁽¹⁻⁶⁾ Vedere la sottosezione c. (Descrizione delle reazioni avverse selezionate) per maggiori informazioni

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

¹ Descrizione di infezioni e infestazioni

Ciò è probabilmente associato al meccanismo d'azione dei FANS. Pertanto, se si verificano segni di infezione o questi peggiorano durante l'uso di VoltaDexi, si raccomanda di consultare immediatamente il medico. L'eventualità di un'indicazione per una terapia anti-infettiva/antibiotica deve essere valutata.

In casi eccezionali, possono verificarsi infezioni cutanee gravi e complicanze ai tessuti molli durante l'infezione da varicella.

² Descrizione di patologie del sistema emolinfopoietico

I primi segni di patologie ematopoietiche sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, grave spassatezza, sanguinamento nasale e cutaneo. In questi casi, il paziente deve essere informato di interrompere immediatamente il farmaco, di evitare qualsiasi automedicazione con analgesici o antipiretici e di consultare un medico.

³ Descrizione di disturbi del sistema immunitario

Se si verificano reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee e sensazione di prurito, nonché attacchi di asma, il paziente deve essere istruito a informare immediatamente un medico e a non assumere più VoltaDexi.

In caso di insorgenza di sintomi gravi di reazioni generali di ipersensibilità, che potrebbero verificarsi anche dopo la prima dose, occorre rivolgersi immediatamente al medico.

⁴ Descrizione di meningite asettica

Il meccanismo patogeno della meningite asettica indotta dal farmaco non è completamente compreso. Tuttavia, i dati disponibili sulla meningite asettica correlata ai FANS indicano una reazione da ipersensibilità (a causa di una relazione temporale con l'assunzione del farmaco e la scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del farmaco).

Si noti che, durante il trattamento con ibuprofene, sono stati osservati singoli casi di meningite asettica (come collo rigido, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento) in pazienti affetti da preesistenti disturbi autoimmuni (come lupus eritematoso sistemico, diverse malattie del tessuto connettivo).

⁵ Descrizione di patologie cardiache

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare a una dose elevata (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Sebbene vi siano dati limitati sul rischio trombotico arterioso di dexibuprofene, è ragionevole ipotizzare che il rischio con dexibuprofene ad alte dosi (1200 mg/die) sia simile a quello associato a ibuprofene ad alte dosi (2400 mg/die).

⁶ Descrizione di patologie gastrointestinali

Si deve istruire il paziente a interrompere l'assunzione del medicinale e a consultare immediatamente il medico se si manifesta un dolore relativamente grave all'addome superiore, melena o ematemesi.

d. Segnalazione di reazioni indesiderate 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

Dexibuprofene presenta una bassa tossicità acuta e alcuni pazienti sono sopravvissuti dopo dosi singole fino a 54 g di ibuprofene (equivalenti a circa 27 g di dexibuprofene). La maggior parte dei sovradosaggi è asintomatica. Esiste un rischio di sintomi a dosi > 80-100 mg/kg di ibuprofene.

L'insorgenza dei sintomi solitamente avviene entro 4 ore. I sintomi lievi sono più comuni, tra cui dolore addominale, nausea, vomito, letargia, sonnolenza, cefalea, nistagmo, tinnito e atassia. Raramente, i sintomi moderati o gravi includono sanguinamento gastrointestinale, ipotensione, ipotermia, acidosi metabolica, crisi convulsive, compromissione della funzionalità renale, coma, sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto ed episodi transitori di apnea (in bambini molto piccoli a seguito di ingestioni elevate). In caso di grave avvelenamento può insorgere acidosi metabolica.

Il trattamento è sintomatico e non esiste un antidoto specifico. Le quantità che non producono sintomi (meno di 50 mg/kg di dexibuprofene) possono essere diluite con acqua per ridurre al minimo disturbi gastrointestinali. In caso di ingestione di una quantità significativa, somministrare il carbone attivo.

Lo svuotamento dello stomaco mediante emesi può essere preso in considerazione solo se la procedura può essere intrapresa entro 60 minuti dall'ingestione. Il lavaggio gastrico non deve essere preso in considerazione a meno che un paziente non abbia ingerito una quantità potenzialmente letale del farmaco e la procedura possa essere intrapresa entro 60 minuti dall'ingestione. La diuresi forzata, l'emodialisi o l'emoperfusione sono poco utili perché il dexibuprofene è fortemente legato alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prodotti antinfiammatori e antireumatici, non steroidei, derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE14

Dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) è l'enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene, un FANS non selettivo. Viene ottenuto dalla cristallizzazione differenziale della sostanza madre ibuprofene.

Meccanismo d'azione

Si ritiene che il suo meccanismo d'azione sia dovuto all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Negli esseri umani, riduce il dolore, l'infiammazione e la febbre e inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica stimolata da ADP e collagene.

Effetti farmacodinamici

VoltaDexi contiene solo l'enantiomero attivo S(+)-ibuprofene, mentre l'ibuprofene racemico, quando somministrato per via orale, appare nell'organismo, in quantità interindividuali piuttosto variabili,

sotto forma di enantiomero attivo S(+)-ibuprofene e in misura minore sotto forma di enantiomero inattivo (R-)-ibuprofene. Pertanto, quando S(+)- ibuprofene viene somministrato da solo, il metabolismo del farmaco è meno complesso e, inoltre, i livelli ematici inferiori di S(+) sono sufficienti quando viene somministrato VoltaDexi rispetto all'ibuprofene racemico. Sono evitati gli effetti indesiderati di (R-)-ibuprofene, compreso il suo coinvolgimento nel metabolismo lipidico e gli effetti gastrointestinali.

Per quanto riguarda il dolore muscolo-scheletrico e l'infiammazione, ibuprofene S(+) mostra una velocità di penetrazione maggiore nel liquido sinoviale.

Alcuni studi clinici comparativi volti a confrontare l'efficacia di ibuprofene racemico e dexibuprofene nell'osteoartrite nell'arco di un periodo di trattamento di 15 giorni, nella dismenorrea, compresi i sintomi del dolore e nel dolore dentale, hanno dimostrato almeno la non inferiorità di dexibuprofene rispetto a ibuprofene racemico al rapporto di dose raccomandato 1:2. Pertanto, lo studio sul dolore dentale ha dimostrato che 200 mg di dexibuprofene clinicamente hanno la stessa efficacia/lo stesso sollievo dal dolore mirato di 400 mg di ibuprofene.

Dexibuprofene ha una rapida insorgenza di azione, che inizia entro 30 minuti.

Alcuni studi clinici mostrano un profilo di effetti indesiderati per dexibuprofene paragonabile a ibuprofene, sebbene la maggior parte di questi studi non fosse stata disegnata per valutare specifiche differenze di sicurezza con ibuprofene. Tuttavia, in uno studio investigativo in cieco condotto su 483 pazienti (240 trattati con dexibuprofene 243 con ibuprofene, due volte al giorno, entrambi sotto forma di polvere per sospensione) con una durata di trattamento di 2 settimane, rispettivamente con dexibuprofene 400 mg o con ibuprofene 800 mg, il criterio primario era il tasso di eventi gastrointestinali correlati al prodotto per paziente. Con dexibuprofene si sono verificati 9 eventi avversi gastrointestinali in 9 pazienti (3,73%), di cui 8 correlati al farmaco (3,32%) e uno non correlato (0,41%). Con ibuprofene si sono verificati 26 eventi avversi gastrointestinali in 23 pazienti (9,50%), di cui 19 correlati (7,85%) e 4 non correlati (1,65%). Il confronto di entrambi i gruppi con il test Chi quadrato mostra una percentuale significativamente inferiore di eventi gastrointestinali correlati al farmaco nel gruppo con dexibuprofene ($p = 0,032$) rispetto al gruppo con ibuprofene racemico.

I dati sperimentali suggeriscono che ibuprofene potrebbe inibire in modo competitivo l'effetto dell'acido acetilsalicilico a bassa dose sull'aggregazione piastrinica quando viene somministrato in concomitanza. Alcuni studi farmacodinamici mostrano che quando dosi singole di ibuprofene 400 mg sono state assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una riduzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardo all'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, la possibilità che l'uso regolare a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a bassa dose non può essere esclusa. Non si ritiene che sia probabile alcun effetto clinicamente rilevante per l'uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5). Sebbene non vi siano dati disponibili per dexibuprofene, è ragionevole ipotizzare che esista un'interazione simile tra dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) (l'enantiomero farmacologicamente attivo di ibuprofene) e l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il dexibuprofene viene rapidamente assorbito dall'intestino tenue. I livelli plasmatici massimi sono raggiunti circa 2 ore dopo la somministrazione orale, analogamente alle preparazioni tradizionali a base di ibuprofene.

Distribuzione

Il legame di dexibuprofene con le proteine plasmatiche è di circa il 99%.

Biotrasformazione

Dopo la trasformazione metabolica nel fegato (idrossilazione, carbossilazione), i metaboliti farmacologicamente inattivi vengono escreti completamente, principalmente dai reni (90%), ma anche nella bile.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di 1,8-3,5 ore.

Assunzione di cibo

La somministrazione di 400 mg di dexibuprofene con un pasto ricco di grassi ritarda il tempo di raggiungimento delle concentrazioni massime (da 2,1 ore dopo condizioni di digiuno a 2,8 ore dopo un pasto ricco di grassi) e riduce le concentrazioni plasmatiche massime (da 20,6 a 18,1 µg/ml, cosa che non ha alcuna rilevanza clinica), ma non ha alcun effetto sulla portata dell'assorbimento.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica

Gli studi farmacocinetici con ibuprofene in pazienti affetti da insufficienza renale suggeriscono una riduzione del dosaggio in questi pazienti. È inoltre necessaria cautela a causa dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine renali (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'eliminazione di dexibuprofene è leggermente inferiore nei pazienti affetti da cirrosi epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Alcuni studi comparativi sulla tossicità da dose singola e ripetuta, tossicità riproduttiva e mutagenicità hanno dimostrato che il profilo tossicologico di dexibuprofene è paragonabile a quello di ibuprofene e non mostra altri rischi tossicologici o cancerogeni specifici per gli esseri umani.

L'ibuprofene inibisce l'ovulazione nel coniglio e compromette l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). È stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso ibuprofene (soprattutto in dosi superiori a quelle utilizzate terapeuticamente) agli animali di sesso femminile gravidi, determina una perdita pre- e post-impianto, letalità embrio-fetale e maggiori incidenze di malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

ipromellosa,
cellulosa microcristallina,
calcio carmellosio,
silice colloidale anidra,
talco.

Materiale del film di rivestimento

ipromellosa,
biossido di titanio (E171),
triacetina,
talco,
macrogol 6000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film da 10, 20, 30, 50, 60, 100 e 100x1 in blister trasparente incolore di PVC/PVDC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

HALEON ITALY S.R.L.
Via Monte Rosa, 91
20149 Milano (MI)
Italia

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

047939018 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
047939020 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
047939032 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
047939044 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
047939057 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
047939069 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
047939071 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21.03.2020

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO