

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE 400 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina monodose contiene 512 mg di ibuprofene sodico diidrato equivalente a 400 mg di ibuprofene.

Eccipienti con effetti noti: 2148 mg di saccarosio, 88 mg di potassio, 45 mg di sodio, 20 mg di aspartame (E 951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale.

Granulato di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE è usato negli adulti e negli adolescenti a partire da 40 kg di peso corporeo (a partire dai 12 anni).

Trattamento sintomatico di dolori di intensità da lieve a moderata di varia origine, come cefalea, dolori osteoarticolari e muscolari, condizioni dolorose associate a raffreddore e influenza, mal di denti, nevralgia, dismenorrea.

Trattamento sintomatico degli stati febbrili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La più bassa dose efficace deve essere usata per la più breve durata di trattamento necessaria ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Adulti e adolescenti di peso corporeo ≥ 40 kg (a partire dai 12 anni):

La dose singola raccomandata è di 400 mg (1 bustina) al bisogno 2-3 volte al giorno.

La dose massima giornaliera raccomandata (1200 mg - 3 bustine) non deve essere superata in un periodo di 24 ore.

L'intervallo tra le dosi non deve essere inferiore a 4-6 ore.

Gli adulti devono consultare un medico se i sintomi peggiorano o se l'assunzione del medicinale è necessaria per più di 3 giorni in caso di febbre o per più di 4 giorni in caso di dolore.

Negli adolescenti al di sopra dei 12 anni di età, è necessario consultare un medico se i sintomi peggiorano o se l'assunzione di questo medicinale è necessaria per più di 3 giorni.

Pazienti anziani

I FANS devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani, che sono più inclini agli eventi avversi e sono a maggior rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione

potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento è considerato necessario, deve essere usata la più bassa dose per la più breve durata necessaria per il controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE non è destinato all'uso negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 40 kg o nei bambini di età inferiore a 12 anni. Altre forme farmaceutiche/dosaggi possono essere più appropriate per la somministrazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Sciogliere il granulato in un bicchiere di acqua fredda o calda (200 ml), mescolando con un cucchiaino fino a quando non si è sciolto e bere la soluzione entro un'ora.

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE può essere assunto a stomaco vuoto per un più rapido assorbimento.

Per i pazienti con uno stomaco sensibile, si raccomanda di assumere ANTALGIL DOLORE E FEBBRE con il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con storia di reazioni di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, asma, rinite, orticaria o angioedema) associate all'uso di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
- Ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale correlata a una precedente terapia con FANS o storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento accertati).
- Ulcera/emorragia gastroduodenale attiva o grave o altre gastropatie.
- Grave compromissione epatica o renale.
- Grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV).
- Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).
- Soggetti affetti da fenilchetonuria (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati di seguito).

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Sono richiesti un monitoraggio e una consulenza appropriati per pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, poiché sono stati segnalati ritenzione idrica,

ipertensione ed edema in associazione alla terapia con FANS. I FANS potrebbero ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specie ad alte dosi (2400 mg al giorno) può essere associato a un lieve 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 (ad esempio ≤ 1200 mg/giorno) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

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

Deve essere effettuata una attenta valutazione anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/giorno) di ibuprofene.

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con ANTALGIL DOLORE E FEBBRE. 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.

Sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

L'uso concomitante di ANTALGIL DOLORE E FEBBRE deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, a causa di un incremento del rischio di ulcerazione e sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

In particolare, sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, con esito anche fatale, sono stati segnalati per tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi premonitori o anche in assenza di una precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è maggiore con l'aumento delle dosi di FANS, in pazienti con storia di ulcera, specialmente se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettivi (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono acido acetilsalicilico a basso dosaggio o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

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

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

Se si verificano emorragie gastrointestinali o ulcerazioni in pazienti trattati con ANTALGIL DOLORE E FEBBRE, il trattamento deve essere interrotto.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) in quanto queste condizioni potrebbero aggravarsi (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) inclusi dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-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 ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si verifica entro il primo mese.

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

Effetti renali

L'ibuprofene può causare ritenzione di acqua, sodio e potassio in pazienti che in passato non hanno sofferto di disturbi renali a causa del suo effetto sulla perfusione renale. Questo può causare edema o anche portare ad insufficienza cardiaca o ipertensione in pazienti predisposti.

Come con altri FANS, la somministrazione prolungata di ibuprofene ad animali ha dato luogo a necrosi papillare renale e altre alterazioni patologiche a livello renale.

In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto quando si combinano più prodotti medicinali analgesici, può portare a lesioni renali permanenti, con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

Sono stati osservati casi di tossicità renale anche in pazienti in cui le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. La somministrazione di FANS in questi pazienti può causare una riduzione dose-dipendente nella formazione di prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale, che può condurre velocemente a scompenso renale. I pazienti più a rischio di subire queste reazioni sono quelli con funzionalità renale ridotta, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, anziani e tutti quei pazienti che assumono diuretici e ACE-inibitori. La sospensione della terapia con FANS è generalmente seguita dal recupero dello stato di pre-trattamento.

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

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

Disturbi respiratori

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE deve essere usato con cautela nei pazienti che soffrono o con una storia pregressa di asma bronchiale, rinite cronica, polipi nasali, sinusite o malattie allergiche attive, in quanto potrebbero insorgere broncospasmo, orticaria o angioedema.

Reazioni allergiche

Gli analgesici, antipiretici, i FANS, 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, FANS 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).

Reazioni di ipersensibilità acuta gravi (ad es. shock anafilattico) sono state osservate molto raramente. Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione/somministrazione di ANTALGIL DOLORE E FEBBRE la terapia deve essere interrotta.

Personale specializzato deve intraprendere le misure mediche necessarie, in funzione dei sintomi.

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Occorre prestare particolare cautela 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, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e deve essere effettuato un monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato.

Effetti ematologici

L'ibuprofene, come altri FANS, può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani. Pertanto, i pazienti con difetti della coagulazione o in terapia anticoagulante devono essere tenuti sotto attenta osservazione.

Mascheramento dei sintomi delle infezioni sottostanti

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE può mascherare i sintomi di infezione, determinando un ritardo nell'inizio di un trattamento appropriato e peggiorando quindi l'esito dell'infezione. Questo fenomeno è stato osservato nella polmonite acquisita in comunità di origine batterica e nelle complicanze

batteriche della varicella. Quando ANTALGIL DOLORE E FEBBRE viene somministrato per alleviare la febbre o il dolore in relazione all'infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In ambienti non ospedalieri, il paziente deve consultare un medico in caso di persistenza o peggioramento dei sintomi.

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene sono stati osservati sintomi di meningite asettica. Si consiglia cautela nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e patologie miste del tessuto connettivo, in quanto può esservi un aumento del rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

Sebbene sia più probabile che ciò si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo correlate, la meningite asettica è stata osservata anche in pazienti che non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con i FANS, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE deve essere interrotto se si manifestano disturbi alla vista.

Il consumo di alcol deve essere evitato in quanto può intensificare gli effetti collaterali dei FANS, soprattutto quelli che interessano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

L'uso di ANTALGIL DOLORE E FEBBRE, come di tutti i medicinali che inibiscono la sintesi di cicloossigenasi/prostaglandine, è sconsigliato nelle donne che stanno pianificando una gravidanza. La somministrazione di ANTALGIL DOLORE E FEBBRE deve essere interrotta nelle donne con problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE contiene:

- **Saccarosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
- **Sodio:** questo medicinale contiene 45 mg di sodio per bustina, equivalente a 2,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- **Potassio:** questo medicinale contiene 88 mg (2,25 mmol) di potassio per bustina. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.
- **Aspartame (E 951):** Questo medicinale contiene 20 mg di aspartame per bustina. L'Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si consiglia di consultare il medico in caso di terapia concomitante prima della somministrazione del prodotto. L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto con cautela in associazione alle sostanze elencate di seguito:

- **Corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazioni o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- **Anticoagulanti:** i FANS possono potenziare 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 di coagulazione.
- **Altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della COX-2:** la somministrazione concomitante di diversi FANS può aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, l'uso concomitante di ibuprofene con altri FANS dovrebbe essere evitato a causa del potenziale effetto additivo (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'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 e 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 ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- *Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)*: aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
- *Diuretici, ACE-inibitori (come il captopril), beta-bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II*: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE inibitore e di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzionalità renale e fino all'insufficienza renale acuta. Questo fenomeno è solitamente reversibile. Questa combinazione deve quindi essere somministrata solo con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere istruiti a mantenere un'adeguata assunzione di liquidi e deve essere preso in considerazione un monitoraggio periodico della funzione renale per il periodo immediatamente successivo all'inizio della terapia concomitante.
- *Fenitoina e litio*: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparati a base di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento delle loro concentrazioni plasmatiche con la possibilità di raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia appropriata durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.
- *Metotrexato*: i FANS inibiscono 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*: potenzia l'effetto dell'ibuprofene.
- *Aminoglicosidi*: i FANS possono rallentare l'eliminazione degli aminoglicosidi e aumentarne la tossicità.
- *Glicosidi cardiaci*: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi cardiaci. È necessario monitorare i livelli di glicosidi sierici.
- *Colestiramina*: il trattamento concomitante con colestiramina e ibuprofene può determinare un assorbimento ritardato e ridotto (25%) dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Tuttavia, la rilevanza clinica di questa interazione è sconosciuta.
- *Ciclosporina*: il rischio di danno renale da ciclosporina è aumentato dalla somministrazione concomitante di alcuni FANS. Questo effetto non può essere escluso nemmeno per la combinazione di ciclosporina e ibuprofene.
- *Estratti vegetali*: ginkgo biloba in associazione ai FANS può aumentare il rischio di sanguinamento.

- *Mifepristone*: una diminuzione dell'efficacia del medicinale può teoricamente verificarsi a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS il giorno della somministrazione delle prostaglandine non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione 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.
- *Sulfoniluree*: i FANS possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree. In caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.
- *Tacrolimus*: elevato rischio di nefrotossicità.
- *Zidovudina*: ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi ed ematoma in pazienti emofilici HIV positivi trattati contemporaneamente con zidovudina e ibuprofene. Può esserci un aumento del rischio di ematotossicità durante l'uso concomitante di zidovudina e FANS. Si raccomanda di effettuare un emocromo 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento concomitante.
- *Ritonavir*: può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei FANS.
- *Probenecid*: può causare un ritardo nell'eliminazione dell'ibuprofene, con possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche. L'azione uricosurica di questa sostanza può essere ridotta.
- *Inibitori del CYP2C9*: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata osservata un'aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80 % al 100%. Una riduzione della dose di ibuprofene deve essere presa in considerazione in caso di co-somministrazione con inibitori del CYP2C9, in particolare quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo e fluconazolo.
- *Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentossifillina)*: possono potenziare gli effetti indesiderati gastrointestinali e il rischio di sanguinamenti e ulcerazioni.
- *Baclofene*: potenziamento della tossicità del baclofene.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Dati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo, malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumenta da meno dell'1%, fino a circa 1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha dimostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrione-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, anche cardiovascolari, negli animali cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

A partire dalla 20ma settimana di gravidanza, l'uso di ANTALGIL DOLORE E FEBBRE può causare oligo-idramnios derivante da disfunzioni renali del feto. Questo fenomeno può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento e di solito è reversibile con l'interruzione dello stesso. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento con il medicinale durante il secondo trimestre, la maggior parte dei quali si è risolta dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non in caso di effettiva necessità.

Se l'ibuprofene è assunto da donne in attesa di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere rispettivamente la più bassa e la più breve possibile. Il monitoraggio prenatale per l'oligo-idramnios e la costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione in seguito ad esposizione a ANTALGIL DOLORE E FEBBRE per diversi giorni a partire dalla 20ma settimana gestazionale. Se si riscontra oligo-idramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ANTALGIL DOLORE E FEBBRE deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (chiusura/costrizione prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare)
- disfunzione renale che può progredire a insufficienza renale con oligo-idramnios (vedere sopra).

Al termine della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre la madre e il neonato a:

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

ANTALGIL DOLORE E FEBBRE è pertanto controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma con dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine il rischio di influenza sul neonato sembra improbabile. Se, invece, viene prescritto un trattamento più lungo, deve essere preso in considerazione uno svezzamento precoce.

Fertilità

L'uso di ibuprofene può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che cercano di concepire. L'effetto è reversibile con la sospensione del trattamento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte a indagini sull'infertilità, deve essere presa in considerazione la sospensione dell'ibuprofene.

Vi è evidenza che i medicinali che inibiscono la cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare compromissione della fertilità femminile a seguito di un effetto sull'ovulazione.

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

L'ibuprofene non ha generalmente effetti negativi sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, deve essere usato con cautela nei pazienti la cui attività richiede vigilanza, nel caso in cui notino sonnolenza, vertigini o disturbi visivi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono disturbi gastrointestinali. Possono presentarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, anche fatali, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

La perforazione è stata osservata raramente. Dopo somministrazione di ANTALGIL DOLORE E FEBBRE sono stati segnalati pesantezza allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Con minore frequenza è stata rilevata gastrite. In particolare, il rischio di sanguinamento gastrointestinale è dipendente dalla dose e dalla durata del trattamento.

Sono state segnalate reazioni allergiche aspecifiche e anafilassi. Talvolta possono verificarsi eruzioni cutanee allergiche (orticaria, prurito, eritema).

Gli effetti indesiderati che si sono manifestati durante il trattamento con ibuprofene sono generalmente comuni ad altri analgesici, antipiretici e antiinfiammatori non steroidei e sono descritti di seguito utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$).

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

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Non comuni	Rinite
	Rare	Meningite asettica, con sintomi quali rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o riduzione del livello di coscienza
	Molto rare	Fascite necrotizzante
Patologie del sistema emolinfopoietico	Rari	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, inibizione dell'aggregazione piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Ipersensibilità come orticaria, prurito, porpora, esantema, angioedema, reazioni del tratto respiratorio tra cui asma (anche grave), broncospasmo e attacchi d'asma (talvolta con ipotensione).
	Rare	Sindrome del lupus eritematoso
	Molto rare	Gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono includere: edema del viso, gonfiore della lingua, gonfiore della laringe interna con conseguente costrizione delle vie respiratorie, dispnea, tachicardia, anafilassi, dermatite esfoliativa e bollosa (tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme).
Disturbi psichiatrici	Non comuni	Insonnia, ansia
	Rare	Depressione, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Capogiri
	Non comuni	Parestesie, sonnolenza
	Rare	Neurite ottica
Patologie dell'occhio	Non comuni	Disturbi visivi
	Rare	Alterazione oculare con conseguente disturbo visivo, neuropatia ottica tossica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni	Disturbi dell'udito, tinnito, vertigini
Patologie cardiache	Molto rare	Palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, edema polmonare acuto, ipertensione.
	Non Nota	Sindrome di Kounis
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni	Broncospasmo, dispnea, apnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Pirosi, dolore addominale, nausea, vomito, pesantezza di stomaco, dispepsia, flatulenza, diarrea, stipsi, lieve sanguinamento gastrointestinale
	Non comuni	Gastrite, ulcere gastrointestinali, perforazione, emorragia gastrointestinale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
	Molto rare	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Non comuni	Epatite, ittero, funzione epatica anormale
	Molto rare	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Reazioni di fotosensibilità
	Molto rare	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), gravi infezioni cutanee e

		complicazioni dei tessuti molli durante un'infezione da varicella (vedere anche "Infezioni e infestazioni").
	Non note	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS) Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie renali e urinarie	Non comuni	Insufficienza renale e nefropatia tossica in varie forme, tra cui sindrome nefrosica, nefrite tubulo-interstiziale, insufficienza renale.
	Rari	Azotemia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Stanchezza, malessere
	Rari	Edema
Esami diagnostici	Rari	Transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina aumentata, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, tempo di sanguinamento prolungato, calcio ematico diminuito, acido urico ematico aumentato

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Patologie cardiache e vascolare

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

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati segnalati in associazione al trattamento con FANS.

Infezioni e infestazioni

Rinite e meningite asettica (soprattutto in pazienti con alcuni disturbi del sistema immunitario, come lupus eritematoso sistemico o malattia mista del tessuto connettivo) con sintomi quali rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disturbi della coscienza (vedere paragrafo 4.4). È stata descritta esacerbazione di infiammazioni associate a infezione (ad esempio sviluppo di fascite necrotizzante) in concomitanza con l'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

Generalmente non sono stati osservati i segni e i sintomi di tossicità a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini e negli adulti. Tuttavia, in alcuni casi può essere necessario un trattamento di supporto. Nei bambini sono stati osservati segni e sintomi di tossicità dopo l'ingestione di ibuprofene a dosi pari o superiori a 400 mg/kg.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesta i sintomi entro 4-6 ore. I sintomi di sovradosaggio più frequentemente riportati includono nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza. Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. Occasionalmente sono stati segnalati eccitazione, disorientamento e tossicità cardiovascolare, tra cui ipotensione, bradicardia o tachicardia. Raramente sono stati segnalati anche nistagmo, ipotermia, effetti renali, sanguinamento

gastrointestinale, coma, apnea, diarrea, depressione del SNC e del sistema respiratorio. In caso di avvelenamento grave possono verificarsi acidosi metabolica, insufficienza renale e danni epatici. L'uso prolungato a dosi superiori a quelle raccomandate o un sovradosaggio possono provocare acidosi renale tubulare e ipokaliemia.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. È necessario prestare particolare attenzione al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e del sanguinamento gastrointestinale. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica, deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, negli adulti deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica entro un'ora dall'ingestione di una dose potenzialmente pericolosa per la vita. Deve essere assicurata un'adeguata diuresi; la funzionalità renale ed epatica devono essere attentamente monitorate.

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di quantità potenzialmente tossiche.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. Altre misure possono essere indicate dalle condizioni cliniche del paziente.

Per informazioni più aggiornate, contattare il centro antiveneni locale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti antinfiammatori e antireumatici, non steroidi;
derivati dell'acido propionico
Codice ATC: M01AE01

Meccanismo d'azione

L'ibuprofene è un inibitore della sintesi delle prostaglandine ed esercita la sua azione inibendo la produzione di prostaglandine a livello periferico.

Effetti farmacodinamici

L'ibuprofene è un analgesico antinfiammatorio di sintesi, con attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici con attività antinfiammatoria. L'attività analgesica è di tipo non narcotico.

Efficacia clinica e sicurezza

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in modo competitivo l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

Alcuni studi di farmacodinamica mostrano che quando singole dosi di 400 mg di ibuprofene sono state assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg) a rilascio immediato, si è verificata una riduzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Nonostante le incertezze riguardo l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non è possibile 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 clinicamente rilevante è considerato probabile in seguito ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'ibuprofene è ben assorbito dopo la somministrazione orale e raggiunge rapidamente le concentrazioni ematiche ottimali.

Distribuzione

L'ibuprofene è legato alle proteine plasmatiche per il 90-99%.

Biotrasformazione

L'ibuprofene viene metabolizzato tramite ossidazione per formare 2 metaboliti inattivi, l'acido (+)-2-[4'-(-2-idrossi-2-metilpropil)fenil]propionico (metabolita A) e l'acido (+)-2-[4'-(-2-carbossipropil)fenil]propionico (metabolita B).

Eliminazione

L'ibuprofene viene escreto rapidamente e completamente con le urine, infatti più del 90% della dose somministrata viene eliminata entro 24 ore sotto forma di metaboliti o altri composti coniugati. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche mostrano che la mucosa gastrointestinale è il tessuto più sensibile all'azione dell'ibuprofene, in misura diversa nelle varie specie. In particolare, negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è manifestata principalmente sotto forma di lesioni e ulcerazioni del tratto gastrointestinale.

A dosi elevate sono stati osservati anche effetti renali, soprattutto in condizioni preesistenti di ridotta funzionalità renale. L'ibuprofene provoca l'inibizione dell'ovulazione nei conigli e la compromissione dell'impianto in varie specie animali (conigli, ratti, topi).

La somministrazione di ibuprofene a ratte gravide può causare un restringimento del dotto arterioso fetale, che scompare con l'interruzione del trattamento. Un aumento dell'incidenza di alcune malformazioni nei feti, come i difetti del setto ventricolare, è stato osservato a dosi tossiche per la madre.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio,
carbonato acido di potassio (E 501),
aroma di arancia [contenente preparazioni aromatiche, sostanze aromatiche, sostanze aromatiche naturali, maltodestrina di mais, gomma d'acacia (E 414), acido ascorbico (E 300), idrossianisolo butilato (E 320)],
acesulfame di potassio (E 950),
aspartame (E 951).

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche dell'ibuprofene con altri composti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione in acqua calda: 60 minuti

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina monodose (contenente 3 g di granulato per soluzione orale) costituita da un film multistrato di carta/PE/Al/Surlyn (copolimero di polietilene, strato di contatto con il prodotto).
Formato della confezione: 10 bustine monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

V.I.M. G. Ottaviani S.p.A., Via dei Pioppi 2, 06083 Bastia Umbra (PG)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 050101017 - "400 mg granulato per soluzione orale" 10 bustine monodose in PAP/PE/Al/Surlyn

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO