

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MuscoPocket 400 mg polvere orale in bustina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 400 mg di ibuprofene.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni bustina contiene 1290 mg di Isomaltitolo (E 953)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale in bustina.

Polvere bianca o biancastra, priva di sostanze estranee, con caratteristico aroma di limone

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MuscoPocket è indicato per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età (peso superiore a 40 kg) per:

- Trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata.
- Stati febbrili.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

Solo per uso occasionale, per periodi limitati.

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

La dose raccomandata è:

Adulto e adolescenti dai 12 ai 18 anni:

Una bustina (400 mg di ibuprofene) ogni 6-8 ore. Non assumere più di 1200 mg (3 bustine) nell'arco di 24 ore.

Se il dolore persiste per più di 5 giorni negli adulti (3 giorni negli adolescenti) o la febbre persiste per più di 3 giorni, oppure se il dolore o la febbre peggiorano o compaiono altri sintomi, è necessario consultare un medico per valutare la situazione clinica.

Anziani

Il dosaggio deve essere stabilito dal medico, in quanto potrebbe essere necessaria una riduzione della dose abituale.

Pazienti con compromissione renale, epatica o cardiaca: è necessaria una riduzione della dose abituale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:

L'uso di questo farmaco in bambini o adolescenti di peso inferiore a 40 kg non è raccomandato, poiché la dose di ibuprofene in esso contenuta non è adeguata per la dose raccomandata in questi pazienti.

L'ibuprofene non deve essere usato in pazienti con compromissione renale o epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Modalità di somministrazione

Uso orale.

Mettere la polvere orale sulla lingua, lasciarla dissolvere e poi inghiottirla; non è necessaria acqua. MuscoPocket può essere assunto anche a stomaco vuoto. consiglia l'assunzione durante o dopo i pasti ai pazienti con disturbi digestivi

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri FANS o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che hanno avuto crisi di asma, rinite acuta, orticaria, edema angioneurotico o altre reazioni di tipo allergico dopo avere utilizzato sostanze di azione simile (ad es. acido acetilsalicilico o altri FANS).
- Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).
- Insufficienza epatica grave.
- Pazienti affetti da malattie con una maggiore tendenza all'emorragia.
- In pazienti con precedenti di emorragia gastrointestinale o perforazione collegati a trattamenti precedenti con FANS. Ulcera peptica/emorragia gastrointestinale attiva o recidivante (due o più episodi diversi di ulcerazione o emorragia constatati).
- Insufficienza cardiaca grave (classe IV della NYHA).
- Pazienti con disidratazione grave (causata da vomito, diarrea o assunzione insufficiente di liquidi).
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati assumendo la dose efficace più bassa per il minor tempo possibile per alleviare i sintomi (vedi sezione 4.2).

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti: come qualsiasi altro FANS, l'ibuprofene può mascherare i sintomi di un'infezione, ritardando l'inizio di un trattamento appropriato e peggiorando così l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicazioni batteriche della varicella. Quando l'ibuprofene viene somministrato per alleviare la febbre o il dolore legati a un'infezione, si raccomanda di monitorare l'infezione. In ambienti non ospedalieri, il paziente deve consultare un medico se i sintomi persistono o peggiorano. L'uso prolungato di analgesici può provocare mal di testa, che non deve essere trattato aumentando la dose del prodotto.

Le reazioni avverse causate dal principio attivo e dall'uso concomitante di alcol, in particolare quelle relative al tratto gastrointestinale o al sistema nervoso centrale, possono essere aumentate dall'uso di FANS.

Rischi gastrointestinali

Emorragie gastrointestinali, ulcere e perforazioni:

Durante il trattamento con FANS, tra cui l'ibuprofene, sono state segnalati emorragie gastrointestinali, ulcere e perforazioni (che possono essere mortali) in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi preavviso e con o senza un'anamnesi precedente di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcera o perforazione è maggiore quando si utilizzano dosi crescenti di FANS, in pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto in caso di ulcere complicate con emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose minima possibile. Si consiglia di prescrivere a questi pazienti un trattamento concomitante con agenti protettori (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica); tale trattamento combinato si dovrebbe considerare anche nel caso di pazienti che richiedono una dose bassa di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere qui di seguito e paragrafo 4.5).

Si devono avvertire i pazienti con antecedenti di tossicità gastrointestinale, e in particolare i pazienti anziani, di comunicare immediatamente al medico qualsiasi sintomo addominale insolito (soprattutto quelli di sanguinamento gastrointestinale) durante il trattamento e in particolare nelle fasi iniziali.

Si deve consigliare una precauzione speciale a quei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale come gli anticoagulanti orali del tipo dicumarinici (ad esempio warfarin), i farmaci antiaggreganti piastrinici del tipo acido acetilsalicilico, i corticosteroidi orali e di inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (vedere paragrafo 4.5).

Se si verificasse un'emorragia gastrointestinale o un'ulcera in pazienti in trattamento con ibuprofene, il trattamento si deve essere sospeso immediatamente (vedere paragrafo 4.3).

I FANS devono essere somministrati con cautela in pazienti con antecedenti di colite ulcerosa, o di morbo di Crohn, dal momento che potrebbero esacerbare tale patologia (vedi sezione 4.8).

La somministrazione simultanea di ibuprofene e altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox-2), deve essere evitata a causa dell'aumento del rischio di ulcerazione ed emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.5).

Rischi cardiovascolari e cerebrovascolari:

Si deve prestare particolare cautela prima di iniziare il trattamento (e consultare il medico o il farmacista) in pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, dal momento che si sono rilevate ritenzione dei liquidi ed edema in associazione con il trattamento con FANS.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, a dosi elevate (2400 mg quotidiani), si può associare ad un lieve aumento del rischio di eventi aterotrombotici (ad esempio infarto del miocardio o ictus). D'altra parte, gli studi epidemiologici non suggeriscono che le dosi basse di ibuprofene (ad es. $\leq$ 1200mg quotidiani) siano associate ad un aumento di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti che presentano ipertensione non controllate, insufficienza cardiaca congestizia (II-III NYHA), cardiopatia ischemica conclamata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono ricevere un trattamento con ibuprofene solo dopo un'attenta valutazione e si devono evitare dosi elevate (2.400 mg/giorno).

Deve inoltre essere effettuata un'attenta valutazione prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumatori), specialmente se sono necessarie dosi elevate di ibuprofene (2.400 mg/giorno).

Rischi di reazioni cutanee gravi

Sono state descritte reazioni cutanee gravi, alcune mortali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, e necrolisi epidermica tossica con una frequenza molto rara in associazione con l'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a maggior rischio di presentare queste reazioni all'inizio del trattamento: la comparsa di tali reazioni avviene nella maggior parte dei casi durante il primo mese di trattamento. Casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) sono stati segnalati in associazione a medicinali contenenti ibuprofene. Si deve sospendere immediatamente la somministrazione di Ibuprofene ai primi sintomi di eritema cutaneo, lesioni mucose o altri segni di ipersensibilità.

Eccezionalmente la varicella può essere l'origine di infezioni cutanee gravi e complicanze nel tessuto molle. Fino ad oggi non si può escludere il ruolo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. Bisogna quindi evitare la somministrazione di ibuprofene in caso di varicella.

Reazioni allergiche:

Molto raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità acuta grave (ad es. shock anafilattico). Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione/somministrazione di ibuprofene. In base ai sintomi, devono essere avviate le misure mediche necessarie da parte di personale specializzato. È necessaria cautela nei pazienti che hanno manifestato ipersensibilità o reazioni allergiche ad altre sostanze, poiché ciò può aumentare il rischio di reazioni di ipersensibilità con l'ibuprofene. È necessaria cautela nei pazienti che soffrono di allergie stagionali, polipi nasali o disturbi respiratori cronici ostruttivi, poiché esiste un elevato rischio di reazioni allergiche. Queste reazioni possono manifestarsi con attacchi d'asma, edema di Quincke o orticaria.

Compromissione renale e/o epatica

L'Ibuprofene deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche o renali, soprattutto in caso di trattamento in contemporanea con diuretici, dal momento che si deve tener conto del fatto che l'inibizione delle prostaglandine può produrre ritenzione dei liquidi e deterioramento della funzione renale. In caso di somministrazione a questi pazienti, la dose di ibuprofene deve essere mantenuta quanto più bassa possibile, controllando regolarmente la funzione renale.

Esiste un rischio di insufficienza renale nei bambini, negli adolescenti e negli anziani che presentano disidratazione.

In caso di disidratazione, è necessario garantire un apporto sufficiente di liquidi. È necessario prestare particolare cautela nei bambini con grave disidratazione, ad esempio se causata da diarrea, poiché la disidratazione può essere un fattore scatenante per lo sviluppo dell'insufficienza renale.

In generale, l'uso regolare di analgesici, in particolare delle associazioni di diversi principi analgesici, può portare a lesioni permanenti renali, con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Come avviene con altri FANS, il trattamento a lungo termine con ibuprofene può provocare necrosi papillare renale e altre patologie dei reni. La tossicità renale è stata osservata anche in pazienti in cui le prostaglandine renali svolgono un ruolo di compensazione nel mantenere la perfusione renale. Questa reazione costituisce un alto rischio nei pazienti anziani e quelli affetti da insufficienza renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli in trattamento con diuretici e ACE-inibitori. L'interruzione della terapia con FANS comporta di solito un ritorno allo stato precedente al trattamento.

Come avviene con altri FANS, l'ibuprofene può produrre aumenti transitori lievi di alcuni parametri epatici, nonché aumenti significativi di GOT e GPT. Nel caso in cui si verifichi un forte aumento di questi parametri, si dovrà sospendere il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Pazienti in età avanzata

I pazienti in età avanzata soffrono di una maggiore incidenza di effetti collaterali ai FANS, nello specifico emorragie e perforazione gastrointestinali, che possono essere mortali (vedere paragrafo 4.2).

Altro

Come nel caso di altri FANS, si possono presentare anche delle reazioni allergiche, come reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza precedente esposizione al farmaco. Si deve utilizzare con precauzione anche in pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche, poiché in questi pazienti sono stati segnalati casi di broncospasmo, orticaria o angioedema con l'ibuprofene (vedere paragrafo sezione 4.3).

Raramente sono stati segnalati casi di meningite asettica con l'uso di ibuprofene. Nella maggior parte dei casi il paziente soffriva di una qualche forma di malattia autoimmune (come il lupus eritematoso sistemico o altre malattie legate al tessuto connettivo) che costituiva un fattore di rischio, sebbene siano stati riportati anche casi in pazienti senza alcuna malattia cronica (vedere paragrafo 4.8). I sintomi di meningite asettica osservati sono rigidità della nuca, mal di testa, nausea, vomito, febbre o senso di disorientamento.

Nei pazienti sottoposti a trattamenti di lunga durata con ibuprofene si deve controllare come misura precauzionale la funzione renale, la funzione epatica, la funzione ematologica e i valori ematici, poiché l'ibuprofene, come per altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica, e prolungare il tempo di emorragia.

Si richiede un controllo medico speciale durante la somministrazione in pazienti immediatamente dopo essere stato sottoposti a interventi chirurgici importanti.

L'ibuprofene si deve utilizzare solo dopo la attenta valutazione del beneficio/rischio in pazienti con porfiria intermittente acuta

Interazioni con test diagnostici:

- Tempo di sanguinamento (può durare per 1 giorno dopo l'interruzione del trattamento).
- Concentrazione di glucosio nel sangue (può diminuire).
- Clearance della creatinina (può diminuire).
- Ematocrito o emoglobina (può diminuire).
- Livelli ematici di azoto ureico e livelli sierici di creatinina e potassio (può aumentare).
- Con test di funzionalità epatica: aumento dei valori delle transaminasi.

Avvertenze sugli eccipienti

Contiene **isomaltitolo (E953)**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In generale, i FANS devono essere utilizzati con cautela quando si usano con altri medicinali che possono aumentare il rischio di ulcerazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale o disfunzione renale.

Sono state rilevate interazioni con i seguenti farmaci:

- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti tipo dicumarinico (vedere paragrafo 4.4).
- Antiaggreganti piastrinici: aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). I FANS non devono essere somministrati in combinazione con la ticlopidina a causa del rischio di un effetto additivo nell'inibizione della funzione piastrinica.
- Acido acetilsalicilico: in generale, si sconsiglia la somministrazione simultanea di ibuprofene e acido acetilsalicilico a causa della possibilità di un aumento degli effetti indesiderati. I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire l'effetto delle dosi basse di acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando si somministrano in modo concomitante. Sebbene vi siano dubbi sull'estrapolazione di questi dati rispetto alla situazione clinica, non si può escludere che l'uso regolare a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo di basse dosi di acido acetilsalicilico. Si ritiene improbabile che vi siano effetti clinicamente rilevanti con l'uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- Corticosteroidi: possono anche aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI): possono anche aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Altri FANS compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox-2): Bisogna evitare l'uso contemporaneo con altri FANS, dal momento che possono anche aumentare il rischio di ulcera gastrointestinale e sanguinamento.
- Metotrexato somministrato a dosi di 15 mg/settimana o superiori: Se si somministrano FANS e metotrexato entro un intervallo di 24 ore, può verificarsi un aumento del livello plasmatico di metotrexato (a quanto pare, i FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurre la clearance renale), con il conseguente aumento del rischio di tossicità da metotrexato. Per questo deve essere evitato l'uso di ibuprofene in pazienti che ricevono un trattamento con metotrexato a dosi elevate.
- Metotrexato somministrato a dosi basse, inferiori a 15 mg/settimana: l'ibuprofene aumenta i livelli di metotrexato. Quando si utilizza in concomitanza con metotrexato a dosi basse, i valori ematici del paziente, soprattutto nelle prime settimane di somministrazione contemporanea deve essere attentamente monitorato. Sarà anche necessario aumentare la vigilanza in caso di deterioramento

della funzionalità renale, per quanto sia minima, e in pazienti anziani, nonché controllare la funzionalità renale per prevenire una possibile riduzione della clearance di metotrexato.

- Idantoine e sulfamidici: Gli effetti tossici di queste sostanze potrebbero aumentare. Durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene potrebbero aumentare i livelli plasmatici di fenitoina.
- Litio: i FANS possono aumentare i livelli plasmatici di litio, probabilmente per la riduzione della clearance renale. Si dovrà evitare la somministrazione congiunta, a meno che non si controllino i livelli di litio. Bisogna considerare la possibilità di ridurre la dose di litio.
- Mifepristone: in teoria, potrebbe verificarsi una diminuzione dell'efficacia di questo farmaco a causa delle proprietà antiprostaglandine dei FANS. Prove limitate suggeriscono che la co-somministrazione di un FANS nello stesso giorno della somministrazione di prostaglandine non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione di gravidanza.
- Digossina e altri glicosidi cardiotonici: i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli dei glicosidi cardiotonici, incrementando così il rischio di tossicità da digossina.
- Pentossifilina: in pazienti che ricevono un trattamento con ibuprofene in combinazione con pentossifilina può aumentare il rischio di sanguinamento, pertanto si consiglia di tenere sotto controllo il tempo di sanguinamento.
- Probenecid e sulfonpirazone: possono provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene; questa interazione può essere dovuta ad un meccanismo inibitore nel luogo in cui si produce la secrezione tubolare renale e la glucuronconiugazione, e potrebbe richiedere una regolazione della dose di ibuprofene.
- Antibiotici chinoloni: dati di studi su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate ad antibiotici chinoloni. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un maggiore rischio di sviluppare convulsioni.
- Sulfoniluree: i FANS potrebbero potenziare l'effetto delle sulfoniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti trattati con sulfoniluree che assumono ibuprofene.
- Ciclosporina, tacrolimus: la somministrazione contemporanea con FANS può aumentare il rischio di nefrotossicità dovuto alla riduzione della sintesi renale delle prostaglandine. In caso di somministrazione concomitante, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata.
- Antiipertensivi (compresi gli ACE-inibitori, i BetaBloccanti) e antagonisti dell'angiotensina II: i farmaci antinfiammatori del tipo FANS possono ridurre l'efficacia degli antiipertensivi, come gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti e gli antagonisti dell'angiotensina II. Il trattamento contemporaneo con FANS e ACE-inibitori, beta-bloccanti o antagonisti dell'angiotensina può essere associato al rischio di insufficienza renale acuta, che è normalmente reversibile. Pertanto, la somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti devono essere ben

idratati e si deve essere effettuato monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente.

- Diuretici: anche i diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS, come conseguenza della riduzione del flusso sanguigno renale. Come per altri FANS, il trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio può essere associato a un aumento dei livelli di potassio, pertanto i livelli plasmatici di questo ione devono essere monitorati.
- Trombolitici: potrebbero aumentare il rischio di emorragia.
- Zidovudina: può aumentare il rischio di tossicità ematologica quando i FANS vengono somministrati con zidovudina. Esiste un maggiore rischio di ematrosi ed ematomi in pazienti con emofilia VIH (+) che ricevono un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.
- Aminoglicosidi: I FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi.
- Estratti vegetali: Ginkgo biloba può aumentare il rischio di sanguinamento con i FANS.
- Cibo: La somministrazione di ibuprofene insieme ad alimenti ritarda la velocità di assorbimento (vedi sezione 5.2).
- Colestiramina: la somministrazione concomitante di ibuprofene e colestiramina può ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene nel tratto gastrointestinale, sebbene la rilevanza clinica sia sconosciuta.
- Inibitori del CYP2C9: la somministrazione di ibuprofene con inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stato osservato un aumento dell'esposizione a S(+)-ibuprofene dell'80-100%. In caso di somministrazione simultanea di un potente inibitore del CYP2C9, è necessario considerare una riduzione della dose di ibuprofene, soprattutto quando dosi elevate del principio attivo vengono somministrate insieme a voriconazolo e fluconazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

1) Primo e secondo trimestre di gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine, può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo dell'embrione/feto. Dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto e di malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine in fasi iniziali della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache è aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Sembra che il rischio aumenti con la dose e la durata del trattamento.

Negli animali, è stato osservato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine provoca un aumento delle perdite pre- e post-impianto e della mortalità embrionale/fetale. Inoltre, negli animali che assumono un inibitore della sintesi delle

prostaglandine durante il periodo organogenico, è stata segnalata una maggiore incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari.

A partire dalla 20^a settimana di gravidanza, l'ibuprofene può causare oligoidramnios come conseguenza di una disfunzione renale del feto. Questo fenomeno può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento e di solito è reversibile con la sospensione. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali è regredita dopo l'interruzione del trattamento.

Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non si deve somministrare a meno che non lo si consideri strettamente necessario. Se utilizza ibuprofene una donna che desidera rimanere incinta, o durante il primo e secondo trimestre della gestazione, la dose e la durata del trattamento si devono ridurre il più possibile. È necessario considerare un monitoraggio prenatale per l'oligoidramnios e la costrizione del dotto arterioso dopo l'esposizione all'ibuprofene per diversi giorni a partire dalla 20^a settimana di gestazione. L'assunzione di ibuprofene deve essere interrotta se si riscontra oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

2) Terzo trimestre della gestazione

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

- Tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare).
- Disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios (vedere sopra). Nella fase finale della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre la madre e il neonato a:
- Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, a causa di un effetto di tipo antiaggregante che può capitare anche a dosi molto basse.
- Inibizione delle contrazioni uterine, che può produrre ritardo o prolungamento del travaglio (con una tendenza maggiore al sanguinamento nella madre e nel bambino).

Pertanto, l'ibuprofene è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Sebbene le concentrazioni di ibuprofene raggiunte nel latte materno siano trascurabili e non siano previsti effetti indesiderati nel lattante, non si raccomanda l'uso di ibuprofene durante l'allattamento a causa del rischio potenziale di inibizione della sintesi di prostaglandine nel neonato.

Fertilità

Vi sono alcune evidenze che i medicinali che inibiscono la sintesi di prostaglandine/ciclossigenasi possono causare una riduzione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questo fenomeno è reversibile con l'interruzione del trattamento.

L'uso di ibuprofene non si raccomanda in donne che stanno cercando di rimanere incinte. Nelle donne con difficoltà di concepimento, o che sono sottoposte ad una ricerca della fertilità, si dovrebbe considerare la sospensione di questo medicinale. Da utilizzare secondo il parere del medico, dopo aver valutato il rapporto beneficio/rischio.

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

I pazienti che manifestano capogiri, vertigini, alterazioni visive o altri disturbi del sistema nervoso centrale mentre stanno assumendo ibuprofene, dovranno astenersi dal guidare né usare macchinari.

I pazienti in trattamento con ibuprofene possono avere un'alterazione dei tempi di reazione, il che deve essere tenuto in considerazione quando si svolgono attività che richiedono una maggiore vigilanza, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Questo vale in misura maggiore per la combinazione con l'alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse che si osservano con maggiore frequenza sono di natura gastrointestinale. Si possono produrre ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, in alcuni casi fatali, soprattutto nei pazienti anziani (vedere paragrafo sezione 4.4). Sono stati segnalati anche nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stitichezza, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente è stata osservata la comparsa di gastrite.

Le reazioni avverse probabilmente collegate all'ibuprofene sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi, frequenza e in base alla seguente classificazione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Le frequenze indicate di seguito si riferiscono all'uso a breve termine di dosi massime giornaliere fino a 1 200 mg di ibuprofene per via orale:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni ¹	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia

		emolitica. I primi sintomi sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzale, stanchezza estrema, sanguinamento ed ecchimosi di origine sconosciuta.
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ² .
	Raro	Reazione anafilattica: i sintomi possono includere gonfiore del viso, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock grave).
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, ansia
	Raro	Depressione, confusione o disorientamento.
Patologie del sistema nervoso	Comune	Vertigini, mal di testa.
	Non comune	Parestesia, sonnolenza.
	Raro	Neurite ottica
Patologie dell'occhio	Non comune	Alterazioni della vista.
	Raro	Ambliopia tossica reversibile.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Disturbi dell'udito
	Raro	Vertigini, tinnito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea
Patologie cardiache ³	Molto raro	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari ⁴	Molto raro	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, sanguinamento gastrointestinale
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcera della bocca perforazione gastrointestinale.
	Molto raro	Pancreatite.
	Non noto	Esacerbazione di colite, morbo di Crohn
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite, ittero, anomalie della funzionalità epatica
	Raro	danno epatico
	Molto raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, prurito, porpora (porpora di allergica), reazione di fotosensibilità.
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee gravi (incluse sindrome di Stevens Johnson e necrosi epidermica tossica, eritema multiforme). Infezioni cutanee gravi e complicazioni dei tessuti molli possono eccezionalmente verificarsi in presenza di varicella (vedere anche "Infezioni e infestazioni" e

		paragrafo 4.4).
	Non noto	Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)
Patologie renali e urinari	Non comune	Nefrite interstiziale, sindrome nefrotica e insufficienza renale, insufficienza renale acuta, necrosi papillare (soprattutto in caso di uso prolungato) associata a un aumento dell'urea.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
	Raro	Edema

¹Infezioni e infestazioni: in concomitanza con l'uso di FANS, è stato segnalato un peggioramento delle infiammazioni da infezione (ad esempio, sviluppo di fascite necrotizzante). Se sono presenti segni di infezione o se questi peggiorano durante l'uso di ibuprofene, si raccomanda di consultare il medico il prima possibile.

²Ipersensibilità: in seguito al trattamento con FANS sono state osservate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere in: (a) reazione allergica aspecifica e anafilassi; (b) reattività del tratto respiratorio come asma, asma aggravata, broncospasmo o dispnea; oppure (c) varie alterazioni cutanee, tra cui eruzioni cutanee di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, molto raramente, eritema multiforme e dermatosi (tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica).

^{3,4}Parologie cardiache e vascolari: Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, soprattutto a dosi elevate (2 400 mg/giorno), può essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

La maggior parte dei casi di sovradosaggio sono stati asintomatici. In genere, non sono stati osservati segni e sintomi di tossicità a dosi inferiori a 100 mg/kg in bambini e adulti. Tuttavia, in alcuni casi può essere necessario un trattamento di supporto. Segni e sintomi di tossicità sono stati osservati nei bambini dopo l'ingestione di quantità pari o superiori a 400 mg/kg.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantità significative di ibuprofene ha sviluppato i sintomi nelle 4-6 ore successive.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati includono dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) comprendono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni, perdita di coscienza e atassia. Inoltre, in rari casi sono stati segnalati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, alterazione della funzionalità renale, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. È stata segnalata tossicità cardiovascolare, tra cui ipotensione, bradicardia e tachicardia. Inoltre, il tempo di protrombina/ INR può essere prolungato, probabilmente a causa di interferenze con l'azione di fattori di coagulazione circolanti. Esacerbazione di asma è possibile in asmatici.

In caso di sovradosaggio grave, possono verificarsi insufficienza renale e danni al fegato.

L'uso prolungato a dosi superiori a quelle raccomandate o sovradosaggio può causare acidosi tubulare renale e ipokaliemia.

Misure terapeutiche in sovradosaggio

Il trattamento è sintomatico e non si dispone di un antidoto specifico. Per quantità in cui non è probabile che appaiano dei sintomi (meno di 50 mg/kg di ibuprofene) si può somministrare acqua per ridurre al massimo i disturbi gastrointestinali. In caso di ingestione di notevoli quantità deve essere somministrato carbone attivo. Il beneficio di misure come la diuresi forzata, la emodialisi o la emoperfusione resta dubbio, poichè l'ibuprofene si unisce intensamente alle proteine plasmatiche.

Per informazioni più aggiornate, contattare il centro antiveneni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antinfiammatorio non steroideo, *codice ATC:* M01AE01

L'Ibuprofene è un composto non steroideo derivato dall'acido propionico con marcate proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche.

Il suo meccanismo di azione può essere dovuto all'inibizione della sintesi di prostaglandine. Le prostaglandine svolgono un ruolo essenziale nella comparsa della febbre, del dolore e dell'infiammazione.

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in modo competitivo l'effetto basse di dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando si somministrano in concomitanza. In alcuni studi farmacodinamici, quando è stata somministrata una dose unica di

ibuprofene di 400 mg nelle 8 ore precedenti o nei 30 minuti successivi alla somministrazione di 81 mg di acido acetilsalicilico a rilascio immediato, si è osservata una riduzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano dubbi sull'estrapolazione di questi dati rispetto alla situazione clinica, non si può escludere che l'uso regolare a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo di basse dosi di acido acetilsalicilico. Si considera improbabile che ci sia un effetto clinicamente rilevante con l'uso occasionale dell'ibuprofene (vedi sezione 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è un farmaco che ha una farmacocinetica di tipo lineare.

Assorbimento

L'ibuprofene somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e per circa l'80% nel tratto gastrointestinale. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 1-2 ore dopo la somministrazione.

La somministrazione di ibuprofene con il cibo ritarda il T_{max} (da ± 2 h a digiuno a ± 3 h dopo avere assunto dopo il pasto), anche se ciò non ha effetti sull'entità dell'assorbimento.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione dell'ibuprofene dopo la somministrazione orale è di 0,1 - 0,2 L/kg, con un forte legame alle proteine plasmatiche di circa il 99%.

Biotrasformazione

L'ibuprofene è ampiamente metabolizzato nel fegato per idrossilazione e carbossilazione del gruppo isobutile e i suoi metaboliti sono privi di attività farmacologica.

Eliminazione

L'eliminazione di ibuprofene avviene principalmente a livello renale e si considera totale dopo 24 ore. Un 10% circa si elimina in modo inalterato e un 90% viene eliminato sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente come glucuronidi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'ibuprofene non è risultato teratogeno in diverse specie animali. Inoltre, sia gli studi di mutagenesi che quelli di carcinogenesi hanno dato risultati negativi.

In alcuni studi di riproduzione in animali, si è osservato un aumento delle distocie e ritardi nel parto, collegati alla stessa azione di inibizione della sintesi delle prostaglandine dei FANS.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Isomaltitolo 720 (E953)

Acido citrico anidro

Acesulfame potassico (E 950)

Glicerolo distearato (Tipo I)

Aroma limone 502336 TP0551

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina monodose (contenente 2 g di polvere orale) in polietilene tereftalato/alluminio/polietilene.

Confezione: 12 o 24 bustine monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

050497015: "400 mg polvere orale in bustina" 12 bustine in PET/Al/PE

050497027: "400 mg polvere orale in bustina" 24 bustine in PET/Al/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2024.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco