

## **Allegato III**

### **Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo**

*Nota:*

Queste modifiche ai paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo sono il risultato della procedura di deferimento.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti degli Stati membri, in accordo con lo Stato membro di riferimento, in conformità alle procedure descritte al Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

**Per tutti i prodotti a base di ibuprofene**

## **A. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

### **Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

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).

[...]

### **Paragrafo 4.3 - Controindicazioni**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA)

[...]

### **Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

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 (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. ≤ 1200 mg/die) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

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

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

[...]

### **Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

#### 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, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

[...]

#### **Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

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 (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

[...]

#### **Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

[...]

## **B. Foglio illustrativo**

### **Sezione 2 - Cosa deve sapere prima di prendere [nome di fantasia]**

[...]

#### **Avvertenze e precauzioni**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

I farmaci antinfiammatori/antidolorifici come ibuprofene possono essere associati a un modesto aumento del rischio di attacco cardiaco o ictus, specialmente se somministrati in dosi elevate. Non superare la dose raccomandata o la durata del trattamento.

Deve discutere la terapia con il medico o farmacista prima di prendere [nome di fantasia] se ha:

- problemi cardiaci inclusi attacco cardiaco, angina (dolore al petto) o se ha precedenti di attacco cardiaco, intervento di bypass coronarico, malattia arteriosa periferica (scarsa circolazione alle

gambe o ai piedi dovuta a restringimento oppure ostruzione delle arterie) oppure qualunque tipo di ictus (incluso 'mini-ictus' o "TIA", attacco ischemico transitorio);

- pressione alta, diabete, colesterolo alto, storia familiare di malattia cardiaca o ictus, oppure se è un fumatore.

[...]

#### **Altri medicinali e [nome di fantasia]**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

[nome di fantasia] può influenzare o essere influenzato da altri medicinali. Ad esempio:

[...]

- medicinali che hanno un effetto anticoagulante (vale a dire sostanze che fluidificano il sangue impedendo la formazione di coaguli, es. aspirina/acido acetilsalicilico, warfarin, ticlopidina)
- medicinali che riducono la pressione alta (ACE-inibitori come captopril, betabloccanti come atenololo, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II come losartan)

[...]

Anche alcuni altri medicinali possono influenzare o essere influenzati dal trattamento con [nome di fantasia]. Pertanto, consulti sempre il medico o il farmacista prima di usare [nome di fantasia] con altri medicinali.

[...]

## **Per tutti i prodotti a base di dexibuprofene**

### **A. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

#### **Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

Il dosaggio deve essere aggiustato in funzione della severità del disturbo e dei sintomi accusati dal 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).

[...]

#### **Paragrafo 4.3 - Controindicazioni**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA)

[...]

#### **Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

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 (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq$  1200 mg/die) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Sebbene vi siano pochi dati relativamente al rischio trombotico arterioso associato a dexibuprofene, è ragionevole presumere che il rischio associato alla somministrazione di dexibuprofene in dosi elevate (1200 mg/die) sarebbe comparabile a quello associato alla terapia con ibuprofene in dosi elevate (2400 mg/die).

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con dexibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (1200 mg/die).

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di iniziare il trattamento a lungo termine per i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (1200 mg/die) di dexibuprofene.

[...]

#### **Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo (se vi sono sottoparagrafi, questa formulazione deve essere riportata nel rispettivo sottoparagrafo, es. uso concomitante non raccomandato)]*

[...]

### Acido acetilsalicilico

La somministrazione concomitante di dexibuprofene 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, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). Non essendovi dati disponibili per dexibuprofene, è ragionevole presumere che un'interazione simile possa esistere tra dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) (che è l'enantiomero farmacologicamente attivo di ibuprofene) e acido acetilsalicilico a basse dosi.

[...]

#### **Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

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 (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Sebbene vi siano pochi dati relativamente al rischio trombotico arterioso associato a dexibuprofene, è ragionevole presumere che il rischio associato alla somministrazione di dexibuprofene in dosi elevate (1200 mg/die) sarebbe comparabile a quello associato alla terapia con ibuprofene in dosi elevate (2400 mg/die).

[...]

#### **Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5). Non essendovi dati disponibili per dexibuprofene, è ragionevole presumere che un'interazione simile possa esistere tra dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) (l'enantiomero farmacologicamente attivo di ibuprofene) e acido acetilsalicilico a basse dosi.

[...]

## **B. Foglio illustrativo**

### **Sezione 2 - Cosa deve sapere prima di prendere [nome di fantasia]**

[...]

#### **Avvertenze e precauzioni**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

I farmaci antinfiammatori/antidolorifici come dexibuprofene possono essere associati a un modesto aumento del rischio di attacco cardiaco o ictus, specialmente se somministrati in dosi elevate. Non superare la dose o la durata del trattamento raccomandata.

Deve discutere la terapia con il medico o farmacista prima di prendere [nome di fantasia] se ha:

- problemi cardiaci inclusi attacco cardiaco, angina (dolore al petto) o se ha precedenti di attacco cardiaco, intervento di bypass coronarico, malattia arteriosa periferica (scarsa circolazione alle gambe o ai piedi dovuta a restringimento oppure ostruzione delle arterie) oppure qualunque tipo di ictus (incluso 'mini-ictus' o "TIA", attacco ischemico transitorio);
- pressione alta, diabete, colesterolo alto, storia familiare di malattia cardiaca o ictus, oppure se è un fumatore.

[...]

#### **Altri medicinali e [nome di fantasia]**

*[Questo paragrafo deve essere modificato per riflettere la seguente formulazione del testo]*

[...]

[nome di fantasia] può influenzare o essere influenzato da altri medicinali. Ad esempio:

[...]

- medicinali che hanno un effetto anticoagulante (vale a dire sostanze che fluidificano il sangue impedendo la formazione di coaguli, es. aspirina/acido acetilsalicilico, warfarin, ticlopidina)
- medicinali che riducono la pressione alta (ACE-inibitori come captopril, betabloccanti come atenolo, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II come losartan)

[...]

Anche alcuni altri medicinali possono influenzare o essere influenzati dal trattamento con [nome di fantasia]. Pertanto, consulti sempre il medico o il farmacista prima di usare [nome di fantasia] con altri medicinali.

[...]