

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Seractil 300 mg compresse rivestite con film

Seractil 400 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Seractil 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di dexibuprofene.

Seractil 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di dexibuprofene.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Seractil 300 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film.

Bianche, rotonde, non incise, circa 11,2 mm x 5,2 mm.

Seractil 400 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film.

Bianche, oblunghe, incise su entrambi i lati, circa 18,2 mm x 8,2 mm x 5,9 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

- Seractil è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione associati ad osteoartrite
- trattamento sintomatico acuto del dolore durante il periodo mestruale (dismenorrea primaria)
- trattamento sintomatico di altre forme di dolore lieve o moderato come il dolore muscolo-scheletrico e il dolore dentale.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

*Posologia*

Il dosaggio deve essere aggiustato in funzione della gravità 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 per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

La dose singola massima è 400 mg, la dose massima giornaliera è 1200 mg di dexibuprofene.

Le compresse da 400 mg possono essere divise in due dosi uguali. La compressa deve essere posizionata su una superficie rigida e premuta con i due indici o con i pollici per dividerla.

#### Osteoartrite

La dose giornaliera raccomandata è di 600-900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre somministrazioni, per esempio 400 mg due volte al giorno o 300 mg due o tre volte al giorno.

La dose giornaliera può essere aumentata fino a 1200 mg di dexibuprofene, in pazienti con sintomatologia acuta o in corso di riacutizzazione

#### Dismenorrea

Viene raccomandata una dose giornaliera da 600 a 900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre somministrazioni, per esempio 400 mg due volte al giorno o 300 mg due o tre volte al giorno.

#### Dolore lieve o moderato

La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre somministrazioni. Se risulta necessario, in pazienti affetti da dolore acuto (per es. in seguito ad avulsione chirurgica di denti) la dose di dexibuprofene può essere temporaneamente aumentata sino a 1200 mg al giorno.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Anziani*

Negli anziani non sono necessarie particolari modifiche dei dosaggi descritti. Tuttavia, è opportuna una valutazione e una riduzione della dose individuale a causa dell'aumentata suscettibilità degli anziani alle reazioni avverse del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disfunzione epatica*

Pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte e devono essere strettamente controllati.

#### *Disfunzione renale*

Pazienti con disfunzione renale lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte.

#### Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 5.2). In genere i FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) vengono

preferibilmente assunti dopo i pasti per ridurre l'irritazione gastrointestinale, particolarmente nel caso di impiego prolungato.

Tuttavia è prevedibile in alcuni pazienti una latenza nell'insorgenza dell'effetto terapeutico se le compresse vengono assunte con i pasti o immediatamente dopo i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

Dexibuprofene non deve essere somministrato nei pazienti:

- con ipersensibilità al dexibuprofene, a qualsiasi altro FANS o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in cui sostanze con analogo meccanismo d'azione (per es. acido acetilsalicilico o altri FANS) possono scatenare attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta o causare polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico.
- con anamnesi di emorragia o perforazione gastrointestinale, correlate a pregressa terapia con FANS.
- con attiva o con anamnesi di ulcera peptica/emorragica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- con disturbi ematopoietici non chiariti.
- con emorragia cerebrovascolare o con altre emorragie in corso.
- con morbo di Crohn attivo o con colite ulcerosa attiva.
- con insufficienza cardiaca grave (IV classe NYHA), (vedere paragrafo 4.4).
- con disfunzione renale grave (VFG<30 ml/min).
- con grave disidratazione (ad es. causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).
- con funzionalità epatica gravemente compromessa.
- durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 rischi gastrointestinali e cardiovascolari di seguito riportati).

Si consiglia cautela nei pazienti:

- con lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo in quanto vi è un aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).
- con disturbo congenito del metabolismo della porfirina (ad es. porfiria acuta intermittente).
- con anamnesi di disturbi gastrointestinali o malattie infiammatorie intestinali croniche (colite ulcerosa e morbo di Crohn) (vedere paragrafo 4.8).
- con ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata poiché sono stati segnalate ritenzione idrica ed edema in associazione con la terapia con FANS.
- con insufficienza renale poiché la funzionalità renale può ulteriormente deteriorarsi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).
- con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).
- direttamente dopo interventi chirurgici importanti.
- con rinite allergica, polipi nasali o disturbi respiratori ostruttivi cronici, poiché c'è un aumento del rischio di reazioni allergiche. Questi possono verificarsi come attacchi asmatici (così detta asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria.

*Altri FANS*

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

#### *Anziani*

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

#### *Rischi gastrointestinali*

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono risultare fatali, possono insorgere durante il trattamento con qualsiasi FANS, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinali aumenta con l'aumentare del dosaggio del FANS, in pazienti con storia di ulcera, specialmente se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), alcolismo e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento impiegando la dose minima. L'uso concomitante di agenti protettori (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerato in questi pazienti, così pure in quei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico, o di altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale specialmente negli anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale (specialmente emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

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

Quando si verificano emorragie o ulcerazioni gastrointestinali in pazienti che assumono dexibuprofene, il trattamento deve essere sospeso.

Si raccomanda particolare cautela nella somministrazione dei FANS, nel caso di soggetti con anamnesi di malattie gastrointestinali infiammatorie (colite ulcerativa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni potrebbero essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

#### *Ipersensibilità*

Così come con altri FANS, possono comparire reazioni allergiche, ivi comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, anche senza precedente esposizione al farmaco.

Molto raramente si verificano gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad es. shock anafilattico). La terapia deve essere interrotta dopo la comparsa dei primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione di ibuprofene. In base alla sintomatologia, procedure mediche adeguate devono essere eseguite da personale specializzato.

#### *Disturbi respiratori*

Un broncospasmo può essere precipitato in pazienti affetti da o con anamnesi di asma bronchiale o malattie allergiche.

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari.*

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

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq$  1200 mg al giorno) 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 al giorno) sarebbe comparabile a quello associato alla terapia con ibuprofene in dosi elevate (2400 mg al giorno).

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 solo dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (1200 mg al giorno).

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

#### *Effetti renali e epatici*

Cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti affetti da malattie renali ed epatiche; deve essere preso in considerazione il rischio di ritenzione di fluidi, edema e peggioramento della funzionalità renale. In caso di trattamento di questi pazienti con dexibuprofene, deve essere impiegata la più bassa dose efficace e la funzionalità renale deve essere regolarmente controllata.

Come altri FANS, dexibuprofene può essere associato ad effetti collaterali renali che possono portare a glomerulonefrite, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

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

Come altri FANS, dexibuprofene può causare un lieve aumento transitorio di alcuni parametri epatici ed anche incrementi significativi delle SGOT e SGPT. In caso di consistenti aumenti di questi parametri, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

In generale, l'uso abituale di analgesici, specialmente l'associazione di diversi analgesici, può comportare l'instaurarsi di lesioni renali con rischio di insufficienza renale (nefropatie da analgesici). Deve pertanto essere evitata l'associazione con ibuprofene o con altri FANS (inclusi i prodotti di automedicazione e gli inibitori selettivi della COX-2).

### *Reazioni cutanee*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate raramente in associazione alla terapia con FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere più ad alto rischio nelle prime fasi della terapia e l'insorgenza delle reazioni avviene in genere entro il primo mese di trattamento. Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) è stata segnalata in relazione a prodotti contenenti ibuprofene. La somministrazione di dexibuprofene deve essere interrotta alla prima comparsa di segni e sintomi di gravi reazioni cutanee, come rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Eccezionalmente, la varicella può essere l'origine di complicazioni cutanee gravi e infezioni dei tessuti molli. Ad oggi non si può escludere il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. È pertanto sconsigliato l'uso di dexibuprofene in caso di varicella.

### *Coagulazione*

Analogamente agli altri FANS, dexibuprofene può inibire, in maniera reversibile la funzionalità e l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Occorre cautela con pazienti affetti da diatesi emorragica ed altri disordini della coagulazione e quando si somministra dexibuprofene in concomitanza con anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

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

### *Mascheramento dei sintomi delle infezioni quiescenti*

Seractil può mascherare i sintomi dell'infezione, che può portare a un ritardo nell'inizio di un trattamento adeguato e quindi a peggiorare l'esito dell'infezione. Questo è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Seractil viene somministrato S per contrastare la febbre per alleviare il dolore in relazione all'infezione, si consiglia di monitorare l'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve consultare un medico se i sintomi persistono o peggiorano.

### *Cefalea causata da uso eccessivo di farmaci*

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea può causarne un peggioramento. Se si verifica o si sospetta questa situazione, è necessario consultare un medico e il trattamento deve essere interrotto. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci (MOH) deve essere sospettata in pazienti che soffrono di cefalea frequente o giornaliera nonostante (o a causa) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

### *Ulteriori avvertenze e precauzioni d'uso*

Pazienti trattati per lungo tempo con dexibuprofene, devono essere controllati cautelativamente (funzionalità renale ed epatica, quadro ematologico/emocromo).

## **4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'informazione di questa sezione è basata sulla precedente esperienza con dexibuprofene e altri FANS. In generale i FANS devono essere usati con cautela se somministrati in concomitanza con altri farmaci che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento gastro-intestinale o di compromissione della funzionalità renale.

**Non è raccomandato l'uso contemporaneo con:**

Altri FANS e salicilati (acido acetilsalicilico come antidolorifico):

L'uso contemporaneo con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 deve essere evitato, poiché la somministrazione simultanea di differenti FANS può incrementare il rischio di ulcere gastro-intestinali e di emorragie (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico (come trattamento antiaggregante piastrinico):

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.

**Precauzioni:**

Antiipertensivi (ACE inibitori,  $\beta$ -bloccanti o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) e diuretici:

I FANS possono ridurre l'effetto di questi farmaci.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad es. in pazienti disidratati o in pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente con cadenza regolare. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.

Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus e antibiotici aminoglicosidici:

Il trattamento concomitante con FANS può aumentare il rischio di nefrotossicità, dovuto alla riduzione della sintesi di prostaglandine nel rene. Durante il trattamento concomitante, la funzionalità renale deve essere strettamente controllata, specialmente negli anziani.

Corticosteroidi:

Aumentato rischio di ulcera o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Anticoagulanti:

I FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti come eparina o suoi derivati, antagonisti della vitamina K come acenocumarolo o warfarin, e degli anticoagulanti orali di tipo non antagonisti della vitamina K come rivaroxaban, apixaban o dabigatran (vedere paragrafo 4.4).

#### Digossina, fenitoina, litio:

L'uso concomitante di dexibuprofene con preparazioni di digossina, fenitoina o preparazioni a base di litio può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. È necessario il monitoraggio dei livelli sierici di litio, il monitoraggio dei livelli sierici di digossina e si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di fenitoina.

#### Metotrexato:

I FANS inibiscono la secrezione tubulare di metotrexato e possono verificarsi determinate interazioni metaboliche con conseguente riduzione della clearance del metotrexato. La somministrazione di compresse di dexibuprofene entro 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento concentrazione di metotrexato e ad un aumento dei suoi effetti tossici. Quindi, deve essere evitato l'uso concomitante di FANS e alte dosi di metotrexato. Inoltre, il potenziale di rischio di interazioni nel trattamento con basse dosi di metotrexato deve essere preso in considerazione, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Nel trattamento combinato, la funzionalità renale deve essere monitorata.

#### Sulfoniluree:

Studi clinici hanno dimostrato interazioni tra FANS e antidiabetici (sulfoniluree). Sebbene non siano state definite interazioni tra ibuprofene o dexibuprofene e sulfoniluree, come precauzione durante l'uso concomitante si raccomanda il controllo dei valori glicemici.

#### Antibiotici chinolonici:

Gli studi sugli animali mostrano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e i chinoloni possono avere un rischio maggiore di sviluppare convulsioni.

#### Inibitori del CYP 2C9:

La co-somministrazione di dexibuprofene con inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione al dexibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene di circa l'80-100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di dexibuprofene quando vengono co-somministrati con potenti inibitori del CYP2C9, in particolare quando alte dosi di dexibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

#### Antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs):

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Diuretici risparmiatori del potassio:

L'uso concomitante di ibuprofene e di diuretici risparmiatori del potassio può causare iperkaliemia (si raccomanda il controllo dei livelli plasmatici di potassio).



Zidovudina (azidotimidina):

Aumentato rischio di tossicità ematologica quando i FANS vengono co-somministrati con zidovudina. Ci sono prove di un aumentato rischio di ematrosi e ematoma in pazienti HIV positivi con emofilia sottoposti a trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

Probenecid e sulfinpirazone:

I medicinali contenenti probenecid e sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.

Baclofene:

La tossicità da baclofene può svilupparsi dopo l'inizio del trattamento con ibuprofene.

Pemetrexed:

Alte dosi di FANS possono aumentare la concentrazione di pemetrexed. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min), l'uso concomitante di dexibuprofene ad alte dosi deve essere evitato nei due giorni precedenti e successivi alla somministrazione di pemetrexed.

Alcol:

L'eccessivo consumo di alcol durante la terapia con FANS può aumentare gli effetti collaterali gastrointestinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può esercitare effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embriofetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo, malformazioni cardiache e gastroschisi in seguito all'uso di inibitori della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumenta da meno dell'1% fino a circa 1,5%. Si pensa che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato in animali trattati con inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico (vedere paragrafo 5.3).

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza i FANS devono essere somministrati solo se strettamente necessario. Se si ricorre ai FANS nel primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere utilizzata la più bassa dose efficace e per la più breve durata possibile di trattamento.

Nell'ultimo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare),
- disfunzione renale che può progredire verso l'insufficienza renale con oligoidroamniosi, ed esporre la madre ed il neonato, al termine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse,

- inibizione delle contrazioni uterine e ritardo o prolungamento del travaglio.  
Conseguentemente, dexibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

#### Allattamento:

Ibuprofene presenta un trascurabile passaggio nel latte materno. L'allattamento è possibile con dexibuprofene, se il dosaggio utilizzato è basso ed il periodo di trattamento è breve.

#### Fertilità:

Farmaci che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi di prostaglandine possono compromettere la fertilità in modo reversibile e quindi non sono raccomandati in donne che cercano di concepire. Nelle donne che presentano difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo a esami per l'infertilità, si deve considerare la sospensione della terapia con dexibuprofene.

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

Seractil ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari. Durante il trattamento con elevate dosi di dexibuprofene la capacità di reazione del paziente può essere ridotta quando vertigini, stanchezza, capogiro o disturbi visivi appaiono come effetti collaterali. Questo deve essere preso in considerazione quando è richiesta maggiore attenzione, per esempio quando si guidano veicoli o quando si utilizzano macchinari. Per una singola assunzione o per un breve periodo di trattamento con dexibuprofene non sono necessarie precauzioni particolari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **a. Riepilogo del profilo di sicurezza**

L'esperienza clinica ha mostrato che il rischio di effetti indesiderati indotti dal dexibuprofene è largamente paragonabile a quelli dell'ibuprofene racemo, vedere anche paragrafo 5.1.

I più frequenti effetti collaterali sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, specialmente nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati sono per lo più dose-dipendenti e variano da individuo a individuo, in particolare il rischio di insorgenza di effetti indesiderati gastrointestinali dipende dal range di dosaggio e dalla durata del trattamento.

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

#### **b. Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Infezioni e infestazioni	Molto raro	È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni correlate all'infezione (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS. <sup>1</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Patologie ematopoietiche (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). <sup>2</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità come orticaria, prurito, porpora ed esantema come attacchi di asma (con possibile calo della pressione sanguigna). <sup>3</sup> Angioedema.
	Molto raro	Gravi reazioni generali da ipersensibilità. Possono variare da edema facciale, gonfiore della lingua, della laringe interna, con costrizione delle vie aeree, respiro corto, tachicardia e calo della pressione sanguigna a shock potenzialmente letale. Asma aggravata. <sup>3</sup>
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia.
	Raro	Reazioni psicotiche, depressione, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disturbi del sistema nervoso centrale come cefalea, capogiro, insonnia, agitazione, irritabilità o sonnolenza, vertigini, stanchezza.
	Molto raro	Meningite asettica. <sup>4</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi.
	Raro	Ambliopia tossica.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
	Raro	Udito compromesso
Patologie cardiache	Molto raro	Edema, palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio. <sup>5</sup>
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione arteriosa, vasculite.
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Disturbi gastrointestinali come dolore addominale, nausea, dispepsia, diarrea, flatulenza, costipazione, dolore epigastrico, vomito e lievi perdite di sangue gastrointestinale che possono causare anemia in casi eccezionali. <sup>6</sup>
	Comune	Ulcere gastrointestinali, a volte con sanguinamento e perforazione (vedere paragrafo 4.4), melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, colite, riacutizzazione dell'infiammazione intestinale (vedere paragrafo 4.4), complicanze dei diverticoli del colon (perforazione, fistola).
	Non comune	Gastrite
	Molto raro	Esofagite, pancreatite, restringimento intestinale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee.
	Molto raro	Eritema multiforme, alopecia, reazioni di fotosensibilità, reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica acuta (sindrome di Lyell).
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS). Pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Rinite.
	Molto raro	Broncospasmo (prevalentemente nei pazienti asmatici)
Patologie renali e urinarie	Non comune	Sviluppo di edema, specialmente in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale.
	Raro	Danno al tessuto renale (necrosi papillare) e elevata concentrazione di urea nel sangue; aumento della concentrazione di acido urico nel sangue.
Patologie epatobiliari	Raro	Cambiamenti nelle funzioni epatiche (generalmente reversibili).
	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, specialmente nell'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta e ittero.

<sup>(1-6)</sup> Vedere il sotto paragrafo c (descrizione di alcune delle reazioni avverse) per ulteriori informazioni

### c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### <sup>1</sup> Descrizione di infezioni e infestazioni

Questa reazione avversa è probabilmente associata al meccanismo d'azione dei FANS. Se si verificano o peggiorano i segni di un'infezione durante l'uso di Seractil, si raccomanda al paziente di rivolgersi immediatamente ad un medico. Deve essere valutato se esiste un'indicazione per una terapia antinfettiva/antibiotica.

In casi eccezionali, possono verificarsi gravi infezioni cutanee e complicazioni dei tessuti molli durante un'infezione da varicella.

#### <sup>2</sup> Descrizione di patologie del sistema emolinfopoietico

I primi segni di disturbi ematopoietici sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, sintomi di grave stanchezza, sanguinamento nasale e cutaneo. In tali casi, il paziente deve essere avvisato di sospendere immediatamente il medicinale, di evitare qualsiasi automedicazione con analgesici o antipiretici e di consultare un medico.

#### <sup>3</sup> Descrizione dei disturbi del sistema immunitario

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

Se dovesse verificarsi uno qualsiasi dei sintomi gravi legati a reazioni generali di ipersensibilità, che potrebbe verificarsi anche dopo la prima dose, consultare immediatamente un medico.

#### <sup>4</sup> Descrizione della meningite asettica

Il meccanismo patogenico della meningite asettica farmaco-indotta non è completamente compreso. Tuttavia, i dati disponibili sulla meningite asettica correlata ai FANS suggeriscono una reazione di ipersensibilità (dovuta a una relazione temporale tra la somministrazione del medicinale e la scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento).

Da notare che sono stati osservati casi isolati di sintomi di meningite asettica (come torcicollo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento) durante il trattamento con ibuprofene, in pazienti con pre-esistenti malattie autoimmuni (come il lupus eritematoso sistemico malattia mista del tessuto connettivo).

#### <sup>5</sup> Descrizione dei disturbi cardiaci

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio 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).

#### <sup>6</sup> Descrizione delle patologie gastrointestinali

Se si verificano dolore addominale, melena o ematemesi il paziente deve interrompere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico.

#### **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**

Il dexibuprofene ha una bassa tossicità acuta e soggetti sono sopravvissuti anche ad una singola dose di 54 g di ibuprofene (equivalente approssimativamente a 27 g di dexibuprofene). La maggior parte dei casi di sovradosaggio sono stati asintomatici. Il rischio di sintomi si evidenzia a dosi > 80-100 mg/kg per peso corporeo di ibuprofene.

L'insorgenza dei sintomi di solito si verifica nelle prime 4 ore. Sintomi lievi più comuni sono: dolori addominali, nausea, vomito, letargia, sonnolenza, cefalea, nistagmo, tinnito e atassia. Raramente sintomi moderati o gravi includono sanguinamento gastrointestinale, ipotensione, ipotermia, acidosi metabolica, crisi epilettiformi, compromissione della funzionalità renale, coma, sindrome di insufficienza respiratoria acuta dell'adulto e episodi transitori di apnea (nei bambini più piccoli a seguito di ingestione di alte dosi). In caso di avvelenamento grave può verificarsi acidosi metabolica.

Il trattamento è sintomatico e non c'è un antidoto specifico. Quantità che possono non dare sintomatologia (meno di 50 mg/kg per peso corporeo di dexibuprofene) possono essere diluite con acqua per minimizzare il disturbo gastrointestinale. In caso di ingestione di significative quantità deve essere somministrato carbone attivo.

Lo svuotamento dello stomaco per emesi può solo essere effettuato se la procedura viene instaurata entro 60 minuti dall'ingestione. La lavanda gastrica non deve essere presa in considerazione a meno che il soggetto non abbia ingerito una dose di farmaco che potenzialmente ne minacci la vita e che la procedura possa essere instaurata entro 60 minuti dall'ingestione. Diuresi forzata, emodialisi o emoperfusione, sono probabilmente inutili perché il dexibuprofene si lega fortemente alle proteine plasmatiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1. Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Prodotti antiinfiammatori e antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE14

Il dexibuprofene (= S (+) – ibuprofene) è l'enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene, un FANS non selettivo. Si ritiene che il suo meccanismo di azione sia legato alla inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo questo riduce il dolore, l'infiammazione e la febbre e inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica ADP- e collagene-stimolata.

Studi clinici "bridging" al fine di confrontare l'efficacia dell'ibuprofene e del dexibuprofene nell'osteoartrite per un periodo di trattamento di 15 giorni, nella dismenorrea, includendo i sintomi di dolore e nel mal di denti hanno dimostrato almeno la non inferiorità del dexibuprofene rispetto all'ibuprofene racemo alla dose raccomandata con un rapporto delle dosi di 1:2.

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 riduzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti 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.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il dexibuprofene è assorbito principalmente nell'intestino tenue.

I livelli plasmatici massimi sono raggiunti 2 ore dopo la somministrazione orale, analogamente alle formulazioni a base di ibuprofene convenzionale.

Tuttavia, sono disponibili formulazioni di ibuprofen per le quali l'assorbimento gastrointestinale è più rapido con conseguente raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica entro 1 ora dalla somministrazione (per esempio ibuprofene sodico). Ma non è stata finora evidenziata in modo consistente, né per l'ibuprofene, né per il dexibuprofene, una diretta correlazione tra il "tempo per raggiungere il picco plasmatico" e il "tempo di comparsa dell'efficacia clinica". Inoltre i dati relativi al "tempo di comparsa dell'efficacia clinica" per varie formulazioni di ibuprofene sono considerati inconsistenti.

### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche ammonta circa al 99%.

### Biotrasformazione e eliminazione

Dopo la trasformazione metabolica nel fegato (idrossilazione, carbossilazione), i metaboliti farmacologicamente inattivi sono completamente escreti principalmente dai reni (90%), ma anche nella bile. L'emivita di eliminazione è di 1,8-3,5 ore.

### *Assunzione di cibo*

La somministrazione di 400 mg di dexibuprofene con un pasto ricco di grassi ne ritarda il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (da 2,1 ore a digiuno a 2,8 ore dopo un pasto ricco di grassi) e riduce la concentrazione plasmatica massima (da 20,6 a 18,1 µg/ml, effetto privo di rilevanza clinica), ma non ha alcun effetto sulla quantità assorbita.

### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale e epatica*

Studi farmacocinetici con ibuprofene in pazienti affetti da insufficienza renale consigliano una riduzione della dose in questi pazienti. Si raccomanda inoltre particolare cautela a causa dell'inibizione della sintesi renale delle prostaglandine (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

L'eliminazione di dexibuprofene è leggermente inferiore in pazienti con cirrosi epatica.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Studi "bridging" riguardanti la tossicità dopo somministrazione singola e a dosi ripetute, la tossicità riproduttiva e la mutagenesi, hanno dimostrato che il profilo tossicologico del dexibuprofene è paragonabile a quello dell'ibuprofene e non hanno rivelato per l'uomo altri possibili rischi specifici tossicologici o carcinogenici. Ibuprofene ha inibito l'ovulazione nel coniglio e compromesso l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). La somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso ibuprofene (principalmente a dosi superiori a quelle terapeutiche), ad animali gravidi, ha determinato un aumento delle perdite pre- e post impianto, mortalità embrio-fetale e aumentata incidenza di malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Nucleo compressa:

ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
carmellosa calcica  
silice colloidale anidra  
talco.

Rivestimento:

ipromellosa  
titanio diossido (E171)  
triacetina  
talco  
macrogol 6000.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3. Periodo di validità**

Seractil 300 mg e 400 mg compresse rivestite con film  
3 anni (blister di PVC/PVDC/alluminio).

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Seractil 300 mg compresse rivestite con film

10, 20, 30, 50, 60, 100 compresse rivestite con film in blister trasparente, incolore o opaco, bianco di PVC/PVDC/alluminio.

Seractil 400 mg compresse rivestite con film

10, 20, 30, 50, 60, 100 compresse rivestite con film in blister trasparente, incolore o opaco, bianco di PVC/PVDC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

NEOPHARMED GENTILI S.p.A. Via San Giuseppe Cottolengo, 15 – 20143 Milano

## **8. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

- A.I.C. n. 034765077 10 compresse rivestite con film in blister da 300 mg
- A.I.C. n. 034765089 20 compresse rivestite con film in blister da 300 mg
- A.I.C. n. 034765091 30 compresse rivestite con film in blister da 300 mg
- A.I.C. n. 034765103 50 compresse rivestite con film in blister da 300 mg
- A.I.C. n. 034765115 60 compresse rivestite con film in blister da 300 mg
- A.I.C. n. 034765127 100 compresse rivestite con film in blister da 300 mg
  
- A.I.C. n. 034765139 10 compresse rivestite con film in blister da 400 mg
- A.I.C. n. 034765141 20 compresse rivestite con film in blister da 400 mg
- A.I.C. n. 034765154 30 compresse rivestite con film in blister da 400 mg
- A.I.C. n. 034765166 50 compresse rivestite con film in blister da 400 mg
- A.I.C. n. 034765178 60 compresse rivestite con film in blister da 400 mg
- A.I.C. n. 034765180 100 compresse rivestite con film in blister da 400 mg



**9. Data di prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione**

Data della prima autorizzazione: 27 novembre 2003

Data del rinnovo più recente: 29 marzo 2010

**10. Data di revisione del testo**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale  
Seractil 400 mg polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale  
Ogni bustina contiene 300 mg di dexibuprofene  
Eccipienti con effetti noti: 1,8 g di saccarosio.

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale  
Ogni bustina contiene 400 mg di dexibuprofene  
Eccipienti con effetti noti: 2,4 g di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale  
Polvere giallastra per sospensione orale

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale  
Polvere giallastra per sospensione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Seractil è indicato negli adulti per il:

- trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione associati ad osteoartrite
- trattamento sintomatico acuto del dolore durante il periodo mestruale (dismenorrea primaria)
- trattamento sintomatico di altre forme di dolore lieve o moderato come il dolore muscolo-scheletrico e il dolore dentale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il dosaggio deve essere aggiustato in funzione della gravità 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 per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

La dose singola massima è 400 mg, la dose massima giornaliera è 1200 mg di dexibuprofene.

Il dexibuprofene è disponibile in bustine da 300 e 400 mg e in compresse rivestite con film da 300 e 400 mg.

La durata del trattamento non deve superare le due settimane. Nel caso di trattamenti di durata superiore sono disponibili prodotti alternativi, ad esempio dexibuprofene compresse rivestite con film.

#### Osteoartrite

La dose giornaliera raccomandata è di 600-900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre somministrazioni, per esempio 400 mg due volte al giorno o 300 mg due o tre volte al giorno. La dose giornaliera può essere aumentata fino a 1200 mg di dexibuprofene, in pazienti con sintomatologia acuta o in corso di riacutizzazione.

#### Dismenorrea

Viene raccomandata una dose giornaliera da 600 a 900 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre singole dosi, per esempio 400 mg due volte al giorno o 300 mg due o tre volte al giorno.

#### Dolore lieve o moderato

La dose giornaliera raccomandata è di 600 mg di dexibuprofene, suddivisa fino a tre singole dosi. Se risulta necessario, in pazienti affetti da dolore acuto (per es. in seguito ad avulsione chirurgica di denti) la dose del dexibuprofene può essere temporaneamente aumentata sino a 1200 mg al giorno.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Anziani*

Negli anziani non sono necessarie particolari modifiche dei dosaggi descritti. Tuttavia, è opportuna una valutazione e una riduzione della dose individuale a causa dell'aumentata suscettibilità degli anziani alle reazioni avverse del tratto gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).

#### *Disfunzione epatica*

Pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte e devono essere strettamente controllati.

#### *Disfunzione renale*

Pazienti con disfunzione renale lieve o moderata devono iniziare la terapia a dosi ridotte.

#### Modo di somministrazione

La polvere deve essere sospesa in un bicchiere d'acqua, circa 200 ml, e deve essere bevuta subito dopo la preparazione.

Le bustine possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto (vedi paragrafo 5.2). In genere i FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) vengono preferibilmente assunti dopo i pasti per ridurre l'irritazione gastrointestinale, in modo particolare durante l'impiego cronico.

Tuttavia è prevedibile in alcuni pazienti una latenza nell'insorgenza dell'effetto terapeutico se l'assunzione avviene con i pasti o immediatamente dopo.

### **4.3 Controindicazioni**

Il dexibuprofene non deve essere somministrato nei pazienti:

- con ipersensibilità al dexibuprofene, a qualsiasi altro FANS o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in cui sostanze con analogo meccanismo d'azione (per es. acido acetilsalicilico o altri FANS) possono scatenare attacchi di asma, broncospasmo, rinite acuta, o causare polipi nasali, orticaria o edema angioneurotico.
- con anamnesi di emorragia o perforazione gastrointestinale, correlate a pregressa terapia con FANS.
- con attiva o con anamnesi di ulcera peptica/emorragica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- con disturbi ematopoietici non chiariti.
- con emorragia cerebrovascolare o con altre emorragie in corso.
- con morbo di Crohn attivo o con colite ulcerosa attiva.
- con insufficienza cardiaca grave (IV classe NYHA), (vedere paragrafo 4.4)
- con disfunzione renale grave (VFG < 30 ml/min).
- con grave disidratazione (ad es. causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).
- con funzionalità epatica gravemente compromessa.
- durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 (vedi paragrafo 4.2 e rischi gastrointestinali e cardiovascolari di seguito riportati).

Si consiglia cautela nei pazienti:

- con lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo in quanto vi è un aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).
- con disturbo congenito del metabolismo della porfirina (ad es. porfiria acuta intermittente).
- con anamnesi di disturbi gastrointestinali o malattie infiammatorie intestinali croniche (colite ulcerosa e morbo di Crohn) (vedere paragrafo 4.8).
- con ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata poiché sono stati segnalati ritenzione idrica ed edema in associazione con la terapia con FANS.
- con insufficienza renale poiché la funzionalità renale può ulteriormente deteriorarsi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).
- con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).
- direttamente dopo interventi chirurgici importanti.
- con rinite allergica, polipi nasali o disturbi respiratori ostruttivi cronici, poiché c'è un aumento del rischio di reazioni allergiche. Questi possono verificarsi come attacchi asmatici (così detta asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria.

##### *Altri FANS*

L'uso concomitante del dexibuprofene deve essere evitato con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

##### *Anziani*

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

##### *Rischi gastrointestinali*

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

Il rischio di emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinali aumenta con l'aumentare della dose del FANS, in pazienti con storia di ulcera, specialmente se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), alcolismo e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento impiegando la più bassa dose disponibile. La terapia combinata di agenti protettori (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerata in questi pazienti, così pure in quei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico, o di altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

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

Si raccomanda particolare cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti orali o parenterali (ad es. eparina o suoi derivati, antagonisti della vitamina K come acenocumarolo o warfarin e non antagonisti della vitamina K come rivaroxaban, apixaban o dabigatran), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o gli agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verificano emorragie o ulcerazioni gastrointestinali in pazienti che assumono dexibuprofene, il trattamento deve essere sospeso.

Si raccomanda particolare cautela nella somministrazione dei FANS, nel caso di soggetti con anamnesi di malattie gastrointestinali infiammatorie (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

#### *Ipersensibilità*

Così come con altri FANS, possono comparire reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, anche senza precedente esposizione al farmaco.

Molto raramente si verificano gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad es. shock anafilattico). La terapia deve essere interrotta dopo la comparsa dei primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione di ibuprofene. In base alla sintomatologia, procedure mediche adeguate devono essere eseguite da personale specializzato.

#### *Disturbi respiratori*

Un broncospasmo può essere precipitato in pazienti affetti da o con anamnesi di asma bronchiale o malattie allergiche.

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari*

Un adeguato monitoraggio e appropriati consigli sono necessari per pazienti con anamnesi positiva di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, poiché sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema in associazione al trattamento con FANS.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq 1200$  mg al giorno) siano associate ad 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 al giorno) sarebbe comparabile a quello associato alla terapia con ibuprofene in dosi elevate (2400 mg al giorno).

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 solo dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (1200 mg al giorno). Attenta considerazione deve essere esercitata prima di iniziare il trattamento a lungo termine per pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (per es. ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (1200 mg al giorno) di dexibuprofene.

#### *Effetti renali e epatici*

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti affetti da malattie renali ed epatiche; deve essere preso in considerazione il rischio di ritenzione di liquidi, edema e deterioramento della funzionalità renale. In caso di trattamento di questi pazienti con il dexibuprofene, deve essere impiegata la più bassa dose efficace e la funzionalità renale deve essere regolarmente controllata.

Come altri FANS, il dexibuprofene può essere associato ad effetti avversi renali che possono portare a glomerulonefrite, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica ed insufficienza renale acuta (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

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

Come altri FANS, il dexibuprofene può causare un lieve aumento transitorio di alcuni parametri epatici ed anche incrementi significativi delle SGOT e SGPT. In caso di consistenti aumenti di questi parametri, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

In generale, l'uso abituale di analgesici, specialmente la combinazione di diversi farmaci analgesici, può comportare l'instaurarsi di lesioni renali con rischio di insufficienza renale (nefropatie da analgesici). Deve pertanto essere evitata l'associazione con l'ibuprofene o con altri FANS (inclusi i prodotti di automedicazione e gli inibitori selettivi della COX-2).

#### *Reazioni cutanee*

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state segnalate raramente in associazione alla terapia con FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere più ad alto rischio nelle prime fasi della terapia e l'insorgenza delle reazioni avviene in genere entro il primo mese di trattamento. Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) è stata segnalata in relazione a prodotti contenenti ibuprofene. La somministrazione di dexibuprofene deve essere interrotta alla prima comparsa di segni e sintomi di gravi reazioni cutanee, come rash cutaneo, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Eccezionalmente, la varicella può essere l'origine di complicazioni cutanee gravi e infezioni dei tessuti molli. Ad oggi, non si può escludere il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. È pertanto sconsigliato l'uso di dexibuprofene in caso di varicella.

#### *Coagulazione*

Analogamente agli altri FANS, dexibuprofene può inibire, in maniera reversibile la funzionalità e l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Occorre cautela con pazienti affetti da diatesi emorragica ed altri disordini della coagulazione e quando si somministra dexibuprofene in concomitanza con anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5).

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

#### *Mascheramento dei sintomi delle infezioni quiescenti*

Seractil può mascherare i sintomi dell'infezione, che può portare a un ritardo nell'inizio di un trattamento adeguato e quindi a peggiorare l'esito dell'infezione. Questo è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Seractil viene somministrato per contrastare la febbre o per alleviare il dolore in relazione all'infezione, si consiglia di monitorare l'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve consultare un medico se i sintomi persistono o peggiorano.

#### *Cefalea causata da uso eccessivo di farmaci*

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea può causarne un peggioramento. Se si verifica o si sospetta questa situazione, è necessario consultare un medico e il trattamento deve essere interrotto. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci (MOH) deve essere sospettata in pazienti che soffrono di cefalea frequente o giornaliera nonostante (o a causa) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

#### *Ulteriori avvertenze e precauzioni d'uso*

Pazienti trattati per lungo tempo con dexibuprofene, devono essere controllati cautelativamente (funzionalità renale ed epatica, quadro ematologico/emocromo).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione**

Le informazioni di questa sezione sono basate sulla precedente esperienza con dexibuprofene e altri FANS.

In generale, i FANS devono essere usati con cautela se somministrati in concomitanza con altri farmaci che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento gastrointestinale o di compromissione della funzionalità renale.

#### **Non è raccomandato l'uso contemporaneo con:**

##### *Altri FANS e salicilati (acido acetilsalicilico come antidolorifico):*

L'uso contemporaneo con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, deve essere evitato, poiché la somministrazione simultanea di differenti FANS può incrementare il rischio di ulcere gastrointestinali e di emorragie (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (come trattamento antiaggregante piastrinico):* 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.

### **Precauzioni:**

#### Antiipertensivi (ACE inibitori, $\beta$ -bloccanti o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) e diuretici:

I FANS possono ridurre l'effetto di questi farmaci.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad es. in pazienti disidratati o in pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente con cadenza regolare. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.

#### Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus e antibiotici aminoglicosidici:

Il trattamento concomitante con FANS può aumentare il rischio di nefrotossicità, dovuto alla riduzione della sintesi di prostaglandine nel rene. Durante il trattamento concomitante, la funzionalità renale deve essere strettamente controllata, specialmente negli anziani.

#### Corticosteroidi:

Aumentato rischio di ulcera o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Anticoagulanti:

I FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti come eparina o suoi derivati, antagonisti della vitamina K come acenocumarolo o warfarin, e degli anticoagulanti orali di tipo non antagonisti della vitamina K come rivaroxaban, apixaban o dabigatran (vedere paragrafo 4.4).

#### Digossina, fenitoina, litio:

L'uso concomitante di dexibuprofene con preparazioni di digossina, fenitoina o preparazioni a base di litio può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. È necessario il monitoraggio dei livelli sierici di litio, il monitoraggio dei livelli sierici di digossina e si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di fenitoina.

#### Metotrexato:

I FANS inibiscono la secrezione tubulare di metotrexato e possono verificarsi determinate interazioni metaboliche con conseguente riduzione della clearance del metotrexato. La somministrazione di compresse di dexibuprofene entro 24 ore prima o dopo la somministrazione di metotrexato può portare ad un aumento concentrazione di metotrexato e ad un aumento dei suoi effetti tossici. Quindi, deve essere evitato l'uso concomitante di FANS e alte dosi di metotrexato. Inoltre, il potenziale di rischio di interazioni nel trattamento con basse dosi di metotrexato deve essere preso in considerazione, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Nel trattamento combinato, la funzionalità renale deve essere monitorata.

#### Sulfoniluree:

Studi clinici hanno dimostrato interazioni tra FANS e antidiabetici (sulfoniluree). Sebbene non siano state definite interazioni tra ibuprofene o dexibuprofene e sulfoniluree, come precauzione durante l'uso concomitante si raccomanda il controllo dei valori glicemici.

#### Antibiotici chinolonici:

Gli studi sugli animali mostrano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e i chinoloni possono avere un rischio maggiore di sviluppare convulsioni.



#### Inibitori del CYP 2C9:

La co-somministrazione di dexibuprofene con inibitori del CYP2C9 aumentare l'esposizione al dexibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene di circa l'80-100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di dexibuprofene quando vengono co-somministrati con potenti inibitori del CYP2C9, in particolare quando alte dosi di dexibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

#### Antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs):

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

#### Diuretici risparmiatori di potassio:

L'uso concomitante di ibuprofene e di diuretici risparmiatori del potassio può causare iperkaliemia (si raccomanda il controllo dei livelli plasmatici di potassio).

#### Zidovudina (azidotimidina):

Aumentato rischio di tossicità ematologica quando i FANS vengono co-somministrati con zidovudina. Ci sono prove di un aumentato rischio di ematrosi e ematomi in pazienti HIV positivi con emofilia sottoposti a trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

#### Probenecid e sulfinpirazone:

I medicinali contenenti probenecid e sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.

#### Baclofene:

La tossicità da baclofene può svilupparsi dopo l'inizio del trattamento con ibuprofene.

#### Pemetrexed:

Alte dosi di FANS possono aumentare la concentrazione di pemetrexed. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min), l'uso concomitante di dexibuprofene ad alte dosi deve essere evitato nei due giorni precedenti e successivi la somministrazione di pemetrexed.

#### Alcol:

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può esercitare effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo, malformazioni cardiache e gastroschisi in seguito all'uso di inibitori della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumenta da meno dell'1% fino a circa 1,5%. Si pensa che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato segnalato in animali trattati con inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico (vedere paragrafo 5.3).

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, i FANS non devono essere somministrati se non in caso di effettiva necessità. Se si ricorre ai FANS nel primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere utilizzata la più bassa dose efficace e per la più breve durata possibile di trattamento.

Nell'ultimo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare),
- disfunzione renale, che può progredire verso l'insufficienza renale con oligoidroamnios, e può esporre la madre ed il neonato, al termine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse,
- inibizione delle contrazioni uterine e ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, dexibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

#### Allattamento

L'ibuprofene presenta un trascurabile passaggio nel latte materno. L'allattamento è possibile con il dexibuprofene, se il dosaggio utilizzato è basso ed il periodo di trattamento è breve.

#### Fertilità

Farmaci che inibiscono la ciclossigenasi/ sintesi di prostaglandine possono compromettere la fertilità in modo reversibile e quindi non sono raccomandati in donne che cercano di concepire. Nelle donne che presentano difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo a esami per l'infertilità, si deve considerare la sospensione della terapia con dexibuprofene.

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

Seractil ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Durante il trattamento con elevate dosi di dexibuprofene la capacità di reazione del paziente può essere ridotta quando vertigini, stanchezza, capogiro o disturbi visivi appaiono come effetti indesiderati. Questo deve essere preso in considerazione quando è richiesta maggiore attenzione, per esempio quando si guidano veicoli o quando si utilizzano macchinari. Per una singola assunzione o per un breve periodo di trattamento con il dexibuprofene non sono necessarie precauzioni particolari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### ***a. Riepilogo del profilo di sicurezza***

L'esperienza clinica ha mostrato che il rischio di effetti indesiderati indotti dal dexibuprofene è largamente paragonabile a quelli dell'ibuprofene racemo, vedere anche paragrafo 5.1.

I più comuni effetti collaterali sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, specialmente nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati sono per lo più dose-dipendenti e variano da individuo a individuo, in particolare il rischio di insorgenza di effetti indesiderati gastrointestinali dipende dal range di dosaggio e dalla durata del trattamento.

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

**b. Tabella delle reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	Molto raro	È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni correlate all'infezione (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS. <sup>1</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Patologie ematopoietiche (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). <sup>2</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità come orticaria, prurito, porpora ed esantema come attacchi di asma (con possibile calo della pressione sanguigna). <sup>3</sup> Angioedema.
	Molto raro	Gravi reazioni generali da ipersensibilità. Possono variare da edema facciale, gonfiore della lingua, della laringe interna, con costrizione delle vie aeree, respiro corto, tachicardia e calo della pressione sanguigna a shock potenzialmente letale. Asma aggravata. <sup>3</sup>
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia.
	Raro	Reazioni psicotiche, depressione, confusione, allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disturbi del sistema nervoso centrale cefalea, capogiro, insonnia, agitazione, irritabilità o sonnolenza, vertigini, stanchezza.
	Molto raro	Meningite asettica. <sup>4</sup>
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi.
	Raro	Ambliopia tossica.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito.
	Raro	Udito compromesso.
Patologie cardiache	Molto raro	Edema, palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio. <sup>5</sup>
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione arteriosa, vasculite.
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Disturbi gastrointestinali come dolore addominale, nausea, dispepsia, diarrea, flatulenza, costipazione, dolore epigastrico, vomito e lievi perdite di sangue gastrointestinale che possono causare anemia in casi eccezionali. <sup>6</sup>
	Comune	Ulcere gastrointestinali, a volte con sanguinamento e perforazione (vedere paragrafo 4.4), melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, colite, riacutizzazione dell'infiammazione intestinale (vedere paragrafo 4.4), complicanze dei diverticoli

		del colon (perforazione, fistola).
	Non comune	Gastrite Sensazione di bruciore locale nella bocca o nella gola
	Molto raro	Esofagite, pancreatite, restringimento intestinale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee.
	Molto raro	Eritema multiforme, alopecia, reazioni di fotosensibilità, reazioni bollose inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica epidermica acuta (sindrome di Lyell).
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS). Pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Rinite.
	Molto raro	Broncospasmo (prevalentemente nei pazienti asmatici)
Patologie renali e urinarie	Non comune	Sviluppo di edema, specialmente in pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrotica, nefrite interstiziale che può essere associata a insufficienza renale.
	Raro	Danno al tessuto renale (necrosi papillare) e elevata concentrazione di urea nel sangue; aumento della concentrazione di acido urico nel sangue.
Patologie epatobiliari	Raro	Cambiamenti nelle funzioni epatiche (generalmente reversibili).
	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, specialmente nell'uso a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta e ittero.

<sup>(1-6)</sup> Vedere il sotto paragrafo c (descrizione di alcune delle reazioni avverse) per ulteriori informazioni

**c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate**

<sup>1</sup> Descrizione di infezioni e infestazioni

Questa reazione avversa è probabilmente associata al meccanismo d'azione dei FANS. Se si verificano o peggiorano i segni di un'infezione durante l'uso di Seractil, si raccomanda al paziente di rivolgersi immediatamente ad un medico. Deve essere valutato se esiste un'indicazione per una terapia antifettiva/antibiotica.

In casi eccezionali, possono verificarsi gravi infezioni cutanee e complicazioni dei tessuti molli durante un'infezione da varicella.

<sup>2</sup> Descrizione di patologie del sistema emolinfopoietico

I primi segni di disturbi ematopoietici sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, sintomi di grave stanchezza, sanguinamento nasale e cutaneo. In tali casi, il paziente deve essere avvisato di sospendere immediatamente il medicinale, di evitare qualsiasi automedicazione con analgesici o antipiretici e di consultare un medico.

<sup>3</sup> Descrizione dei disturbi del sistema immunitario

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

Se dovesse verificarsi uno qualsiasi dei sintomi gravi legati a reazioni generali di ipersensibilità, che potrebbe verificarsi anche dopo la prima dose, consultare immediatamente un medico.

<sup>4</sup> Descrizione della meningite asettica

Il meccanismo patogenico della meningite asettica farmaco-indotta non è completamente compreso. Tuttavia, i dati disponibili sulla meningite asettica correlata ai FANS suggeriscono una reazione di ipersensibilità (dovuta a una relazione temporale tra la somministrazione del medicinale e la scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento).

Da notare che sono stati osservati casi isolati di sintomi di meningite asettica (come torcicollo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento) durante il trattamento con l'ibuprofene, in pazienti con pre-esistenti malattie autoimmuni (come il lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo).

#### <sup>5</sup>Descrizione dei disturbi cardiaci

Studi clinici suggeriscono che l'uso dell'ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg al giorno) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio 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).

#### <sup>6</sup>Descrizione delle patologie gastrointestinali

Il paziente deve essere istruito a interrompere l'assunzione del medicinale e a consultare immediatamente un medico in caso di dolore addominale superiore relativamente grave, melena o ematemesi.

#### 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**

Il dexibuprofene ha una bassa tossicità acuta ed alcuni pazienti sono sopravvissuti anche ad una singola dose di 54 g di ibuprofene (equivalente approssimativamente a 27 g di dexibuprofene). La maggior parte dei casi di sovradosaggio sono stati asintomatici. Il rischio di sintomi si evidenzia a dosi >80-100 mg/kg per peso corporeo di ibuprofene.

L'insorgenza dei sintomi di solito si verifica nelle prime 4 ore. Sintomi lievi più comuni sono: dolori addominali, nausea, vomito, letargia, sonnolenza, cefalea, nistagmo, tinnito e atassia. Raramente i sintomi moderati o gravi includono sanguinamento gastrointestinale, ipotensione, ipotermia, acidosi metabolica, convulsioni, compromissione della funzionalità renale, coma, sindrome di insufficienza respiratoria dell'adulto e episodi transitori di apnea (nei bambini più piccoli a seguito di ingestione di alte dosi). In caso di avvelenamento grave può verificarsi acidosi metabolica.

Il trattamento è sintomatico e non c'è un antidoto specifico. Quantità che in genere non provocano sintomatologia (meno di 50 mg/kg per peso corporeo di dexibuprofene) possono essere diluite con acqua per minimizzare il disturbo gastrointestinale. In caso di ingestione di significative quantità, deve essere somministrato carbone attivo.

Lo svuotamento dello stomaco per emesi può essere preso in considerazione solo se la procedura viene effettuata entro 60 minuti dall'ingestione. La lavanda gastrica non deve essere presa in considerazione a meno che il paziente non abbia ingerito una dose di farmaco che potenzialmente ne minacci la vita e che la procedura possa essere effettuata entro 60 minuti

dall'ingestione. Diuresi forzata, emodialisi o emoperfusione sono inutili perché il dexibuprofene si lega fortemente alle proteine plasmatiche.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il dexibuprofene (= S(+)-ibuprofene) è l'enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene un FANS non selettivo. Si ritiene che il suo meccanismo di azione sia legato all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo questo riduce il dolore, l'infiammazione e la febbre e inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica ADP e collageno-stimolata.

Studi clinici supplementari al fine di confrontare l'efficacia dell'ibuprofene e del dexibuprofene nell'osteoartrite con un periodo di trattamento di oltre 15 giorni, nella dismenorrea, includendo i sintomi di dolore e nel dolore dentale hanno dimostrato almeno la non-inferiorità del dexibuprofene rispetto all'ibuprofene racemo alla dose raccomandata con un rapporto delle dosi di 1:2.

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 riduzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti 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.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il dexibuprofene è assorbito principalmente nell'intestino tenue.

I livelli plasmatici massimi sono raggiunti 2 ore dopo la somministrazione orale, analogamente alle formulazioni a base di ibuprofene convenzionale.

Tuttavia, sono disponibili formulazioni di ibuprofene per le quali l'assorbimento gastrointestinale è più rapido con conseguente raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica entro 1 ora dalla somministrazione (per esempio ibuprofene sodico). Ma non è stata finora evidenziata in modo consistente, né per l'ibuprofene, né per il dexibuprofene, una diretta correlazione tra il "tempo per raggiungere il picco plasmatico" e il "tempo di comparsa

dell'efficacia clinica". Inoltre i dati relativi al "tempo di comparsa dell'efficacia clinica" per varie formulazioni di ibuprofene sono considerati inconsistenti.

#### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche ammonta circa al 99%.

#### Biotrasformazione e eliminazione

Dopo la trasformazione metabolica nel fegato (idrossilazione, carbossilazione), i metaboliti farmacologicamente inattivi sono completamente escreti principalmente dai reni (90%), ma anche nella bile. L'emivita di eliminazione è di 1,8 - 3,5 ore.

#### *Assunzione di cibo*

La somministrazione di 400 mg di dexibuprofene, preparato sotto forma di sospensione, con un pasto ricco di grassi ne ritarda il tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (da 2,0 ore a digiuno a 2,5 ore dopo un pasto ricco di grassi) e riduce la concentrazione plasmatica massima (da 22 a 15 µg/ml, effetto privo di rilevanza clinica), ma non ha alcun effetto sulla quantità assorbita.

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale e epatica*

Studi farmacocinetici con l'ibuprofene in pazienti affetti da insufficienza renale consigliano una riduzione del dosaggio in questi pazienti. Si raccomanda inoltre particolare cautela a causa dell'inibizione della sintesi renale delle prostaglandine (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

L'eliminazione del dexibuprofene è leggermente inferiore in pazienti con cirrosi epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi supplementari riguardanti la tossicità dopo somministrazione singola e a dosi ripetute, la tossicità riproduttiva e la mutagenesi, hanno dimostrato che il profilo tossicologico del dexibuprofene è paragonabile a quello dell'ibuprofene e non hanno rivelato per l'uomo altri possibili rischi specifici tossicologici o carcinogenici. L'ibuprofene ha inibito l'ovulazione nel coniglio e compromesso l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). La somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso l'ibuprofene (principalmente a dosi superiori a quelle terapeutiche), ad animali gravidi, ha determinato un aumento delle perdite pre- e post impianto, mortalità embrio-fetale e aumentata incidenza di malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Acido citrico  
Aroma arancio  
Saccarina  
Silice  
Sodio laurilsolfato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale  
Polvere giallastra in 30 bustine per scatola

Seractil 400 mg polvere per sospensione orale  
Polvere giallastra in 10, 20, 30 e 40 bustine per scatola

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
**NEOPHARMED GENTILI S.p.A.**  
**Via San Giuseppe Cottolengo, 15 – 20143 Milano**

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Seractil 300 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine – AIC n. 034765204  
Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 10 bustine – AIC n. 034765216  
Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 20 bustine – AIC n. 034765279  
Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine – AIC n. 034765228  
Seractil 400 mg polvere per sospensione orale - 40 bustine – AIC n. 034765230

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/04/2009 (G.U. 7/5/2009)

Data del rinnovo più recente: 02/07/2013 (G.U. 12/8/2013)

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**