

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FROBENPRET 8,75 mg Pastiglie gusto Limone e Miele

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una pastiglia contiene:

principio attivo: flurbiprofene 8,75mg

Eccipienti con effetti noti: glucosio, saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglie

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di stati irritativo-infiammatori anche associati a dolore del cavo orofaringeo (ad es. gengiviti, stomatiti, faringiti).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Deve essere utilizzata la minima dose efficace per il minor tempo necessario al fine di alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda l'utilizzo di questo medicinale per un massimo di tre giorni.

Posologia

Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 1 pastiglia ogni 3-6 ore, a seconda della necessità. Non superare la dose di 8 pastiglie nelle 24 ore.

Popolazione pediatrica

Bambini di età inferiore a 12 anni: non somministrare ai bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Popolazioni speciali

Anziani: i dati clinici al momento disponibili sono limitati, pertanto non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Gli anziani hanno un maggior rischio di gravi conseguenze in caso di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica: non è necessaria una riduzione del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Flurbiprofene è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza renale: non è necessaria una riduzione del dosaggio in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Flurbiprofene è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Per uso orofaringeo. Sciogliere lentamente in bocca. Come per tutte le pastiglie, al fine di evitare irritazioni locali, anche le pastiglie a base di flurbiprofene dovrebbero essere spostate all'interno della bocca durante la somministrazione. Se si verificano irritazioni della bocca, il trattamento deve essere interrotto.

4.3 Controindicazioni

Non usare nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Flurbiprofene è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità verso il flurbiprofene o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che hanno precedentemente mostrato reazioni di ipersensibilità (asma, broncospasmo, orticaria, rinite, angioedema o di tipo allergico) verso ibuprofene, acido acetilsalicilico (aspirina) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Flurbiprofene è inoltre controindicato in pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione correlata a precedenti trattamenti con FANS.

Flurbiprofene non deve essere assunto da pazienti con colite ulcerosa attiva o anamnestic, morbo di Crohn, ulcera peptica ricorrente o emorragia gastrointestinale (definita come due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Flurbiprofene è controindicato in pazienti con grave insufficienza cardiaca, insufficienza renale o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Ultimo trimestre di gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alle dosi consigliate, l'eventuale deglutizione non comporta alcun danno per il paziente, in quanto la dose di flurbiprofene è ampiamente inferiore a quella comunemente utilizzata nei trattamenti per via sistemica.

Anziani: I pazienti anziani hanno una aumentata frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragia gastrointestinale e perforazione, che possono essere fatali.

Patologie respiratorie

Sono stati riportati casi di broncospasmo con flurbiprofene in pazienti con anamnesi di asma bronchiale o allergie. Flurbiprofene deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Altri FANS

È consigliabile non associare il prodotto con altri FANS (vedere paragrafo 4.5).

Lupus eritematoso sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo

I pazienti con Lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo possono presentare un aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8), tuttavia questo effetto non si osserva solitamente con prodotti destinati ad un uso limitato e di breve durata come flurbiprofene.

Compromissione cardiaca, renale e epatica

In pazienti con insufficienza renale, cardiaca o epatica il medicinale deve essere utilizzato con cautela.

È stato riportato che i FANS possono causare varie forme di nefrotossicità, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale.

La somministrazione di un FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e far precipitare l'insufficienza renale. I pazienti che presentano il rischio più elevato di sviluppare questa reazione sono quelli con compromissione della funzionalità renale, compromissione cardiaca, disfunzione epatica, quelli in terapia con diuretici e gli anziani. La funzionalità renale deve essere monitorata in questi pazienti (vedere anche paragrafo 4.3). Flurbiprofene deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi positiva di insufficienza cardiaca o ipertensione siccome è stato riportato edema in associazione alla somministrazione di flurbiprofene.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi come ad esempio infarto del miocardio o ictus. Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per flurbiprofene.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con flurbiprofene soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Flurbiprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento.

Effetti sul sistema nervoso centrale

Cefalea indotta da analgesici. In caso di utilizzo prolungato o sregolato di analgesici si può manifestare cefalea, che non deve essere trattata aumentando la dose del medicinale.

Effetti Gastrointestinali

Flurbiprofene deve essere somministrato con cautela a pazienti con anamnesi di ulcera peptica e altre malattie gastrointestinali poiché tali condizioni possono essere riacutizzate.

Il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcera o perforazione è più alto all'aumentare del dosaggio di flurbiprofene in pazienti con una storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia e perforazione e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

Emorragia gastrointestinale, ulcera o perforazione sono stati riportati con tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento. Questi eventi avversi possono essere fatali e possono verificarsi con o senza sintomi di preavviso oppure in caso di precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

Pazienti con anamnesi di malattie gastrointestinali, soprattutto se anziani, devono riportare qualsiasi sintomo insolito di tipo addominale (specialmente emorragia gastrointestinale) nelle fasi iniziali di trattamento.

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 il paragrafo 4.2).

Deve essere raccomandata cautela in pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono incrementare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o antiaggreganti piastrinici come acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Quando il sanguinamento o l'ulcerazione gastrointestinale si verifica in pazienti che stanno assumendo flurbiprofene, il trattamento deve essere interrotto.

Effetti dermatologici

L'uso del medicinale, specie se prolungato, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione o di irritazione locale.

In tali casi occorre interrompere il trattamento e consultare un medico per istituire, se necessario, una terapia idonea.

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'utilizzo di FANS (vedere paragrafo 4.8). Flurbiprofene deve essere sospeso alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e malattie del sistema connettivo

In pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e disturbi del sistema connettivo si può verificare un aumento del rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

Effetti renali

È necessaria cautela quando si inizia il trattamento con FANS come il flurbiprofene in pazienti con disidratazione considerevole.

Infezioni

Poiché sono stati descritti casi isolati di esacerbazione dell'infiammazione correlata ad infezioni (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in associazione temporale con l'utilizzo sistemico di farmaci appartenenti alla classe dei FANS, si raccomanda ai pazienti di consultare immediatamente un medico in caso di comparsa o peggioramento dei segni di un'infezione batterica durante la terapia a base di flurbiprofene. Deve essere presa in considerazione un'eventuale indicazione all'inizio di una terapia antibiotica.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Studi epidemiologici suggeriscono che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sistemici possono mascherare i sintomi di infezione, e ciò può portare a ritardare l'inizio del trattamento appropriato e quindi a peggiorare l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze di natura batterica causate dalla varicella. Quando FROBENPRET viene somministrato mentre il paziente soffre di febbre o dolore causati da infezione, si consiglia il monitoraggio dell'infezione stessa.

Fertilità femminile alterata

L'uso di flurbiprofene può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che tentano di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che stanno effettuando indagini sulla fertilità, deve essere considerata l'interruzione di flurbiprofene.

Se si sviluppa irritazione della bocca, il trattamento deve essere interrotto.

FROBENPRET Pastiglie gusto Limone e Miele contiene: 1,095 g di glucosio e 1,375 g di saccarosio per pastiglia. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene un aroma a sua volta contenente d-limonene e citral.

D-limonene e citral possono causare reazioni allergiche. In aggiunta alle reazioni allergiche in pazienti sensibilizzati, i pazienti non-sensibilizzati possono diventarlo.

Non usare per trattamenti prolungati oltre i 3 giorni. Se non si notano risultati apprezzabili dopo 3 giorni di trattamento, la causa potrebbe essere una condizione patologica differente. Si consiglia in questi casi di consultare il medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Deve essere prestata attenzione in pazienti trattati con uno qualsiasi dei medicinali di seguito riportati, poiché in alcuni pazienti sono state riportate interazioni.

Informare comunque il medico in caso di assunzione di altri medicinali.

Il flurbiprofene deve essere evitato in associazione con:

- Aspirina: a meno che l'assunzione di aspirina a basse dosi (non superiori a 100 mg/die o dosi profilattiche locali per protezione cardiovascolare) sia stata raccomandata dal medico; come con altri medicinali contenenti FANS, la somministrazione concomitante di flurbiprofene e aspirina non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4)
- Inibitori della Cox-2 e altri FANS: l'uso concomitante di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, deve essere evitata a causa di potenziali effetti additivi e un aumentato rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Il flurbiprofene deve essere utilizzato con cautela in associazione con:

- Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4)
- Agenti antiaggreganti: aumento del rischio di emorragia gastrointestinale
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale
- Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Flurbiprofene in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

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 su base periodica.

- Alcool: può incrementare il rischio di reazioni avverse, specialmente di sanguinamento nel tratto gastrointestinale
- Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre il VGR (velocità di filtrazione glomerulare) ed aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi
- Ciclosporina: aumento del rischio di nefrotossicità
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcera gastrointestinale o di emorragia con FANS (vedere paragrafo 4.4)
- Litio: ci sono prove per un possibile aumento dei livelli plasmatici di litio
- Metotressato: ci può essere un aumento dei livelli plasmatici di metotressato
- Mifepristone: i FANS non devono essere utilizzati per 8–12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone, poiché i FANS possono ridurre l'effetto del mifepristone
- Antibiotici chinolonici: dati ottenuti sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni
- Tacrolimus: possibile aumento del rischio di nefrotossicità quando i FANS sono somministrati insieme a tacrolimus
- Zidovudina: aumento del rischio di tossicità ematologica quando i FANS sono somministrati con zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta 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 della mortalità embrio-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Non ci sono dati clinici sull'uso di FROBENPRET durante la gravidanza. Anche se l'esposizione sistemica è inferiore rispetto alla somministrazione orale, non è noto se l'esposizione sistemica di FROBENPRET raggiunta dopo la somministrazione topica possa essere dannosa per un embrio/feto. Dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di flurbiprofene potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati segnalazioni di costrizione del dotto arterioso a seguito del trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, FROBENPRET non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se somministrato, la dose deve essere la minima possibile e la durata del trattamento la più breve possibile. In seguito all'esposizione a flurbiprofene per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con flurbiprofene deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, l'uso sistemico di inibitori della prostaglandina sintasi, incluso FROBENPRET, può indurre tossicità cardiopolmonare e renale nel feto. Al termine della gravidanza può verificarsi un tempo di sanguinamento prolungato sia nella madre che nel bambino e il travaglio potrebbe richiedere un tempo maggiore.

Pertanto, FROBENPRET è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Nei pochi studi fino ad ora disponibili, i FANS possono comparire nel latte materno in concentrazioni molto basse. Se possibile, i FANS devono essere evitati durante l'allattamento.

Vedere paragrafo 4.4 riguardo la fertilità femminile.

Fertilità

Sono disponibili evidenze che indicano che gli inibitori della cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile mediante un effetto sull'ovulazione. Questo è reversibile in seguito **ad interruzione del trattamento**.

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

Effetti indesiderati come capogiri, sonnolenza, affaticamento e disturbi alla vista sono possibili dopo assunzione dei FANS. Se questi effetti si verificano, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'impiego locale del medicinale, specie se prolungato, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione o di irritazione locale.

La dissoluzione nel cavo orale del medicinale in forma di pastiglie può essere accompagnata da sensazioni di calore o formicolio a carico dell'orofaringe.

In tali casi occorre interrompere il trattamento ed istituire, se necessario, una terapia idonea.

Sono stati segnalati, in particolare dopo la somministrazione di formulazioni ad uso sistemico, i seguenti effetti indesiderati. Essi si riferiscono a quelli rilevati con l'uso di flurbiprofene usato a breve termine e a dosi compatibili con la classificazione di medicinali di automedicazione. In caso di trattamento di condizioni croniche e per lunghi periodi di tempo possono verificarsi effetti indesiderati aggiuntivi.

Gli effetti indesiderati associati all'uso di flurbiprofene sono di seguito suddivisi in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

La frequenza è definita come: 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 ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di decrescente gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	non comune	anemia
	molto raro	agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	non comune	ipersensibilità
	raro	reazioni anafilattiche
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	comune	ritenzione di fluidi
<i>Disturbi psichiatrici</i>	non comune	insonnia
	raro	depressione, stato confusionale
	molto raro	allucinazione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	capogiri, cefalea, parestesia
	non comune	sonnolenza
	non nota	accidente cerebrovascolare, neurite ottica, emicrania, parestesia, stati confusionali, vertigine, sonnolenza
<i>Patologie dell'occhio</i>	non comune	disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	non comune	tinnito, vertigine
<i>Patologie cardiache</i>	non comune	insufficienza cardiaca
<i>Patologie vascolari</i>	non comune	ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	comune	irritazione della gola
	non comune	asma, broncospasmo e dispnea, vesciche nell'orofaringe, ipoestesia orofaringea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	comune	diarrea, ulcere della bocca, nausea, dolore orale, parestesia orale, dolore orofaringeo, fastidio orale (sensazione di caldo o bruciore, formicolio della bocca), dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, vomito, melena, ematemesi,

		emorragia gastrointestinale
	non comune	distensione addominale, secchezza della bocca, glossodinia, disgeusia, disestesia orale, gastrite, perforazione gastrointestinale, ulcera gastrica, ulcera duodenale
	molto raro	pancreatite
	non nota	colite, esacerbazione del morbo di Crohn
<i>Patologie epatobiliari</i>	molto raro	ittero, ittero colestatico, funzionalità epatica anormale
	non nota	epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	non comune	rash, orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazioni di fotosensibilità
	molto raro	gravi reazioni dermatologiche (ad es. eritema multiforme, dermatosi bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi Tossica Epidermica)
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	raro	nefrotossicità in varie forme (ad es. nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrotica, insufficienza renale e insufficienza renale acuta)
	non nota	glomerulonefriti
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	comune	affaticamento, malessere, disagio, edema
	non comune	piressia, dolore
<i>Esami diagnostici</i>	comune	anormalità ai test di funzionalità epatica, prolungamento del tempo di sanguinamento

Disturbi del sistema immunitario: In seguito al trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere in:

- (a) reazioni allergiche non specifiche ed anafilassi
- (b) reattività del tratto respiratorio, ad esempio asma, asma aggravata, broncospasmo, dispnea oppure
- (c) vari disturbi cutanei, inclusi ad esempio eruzioni cutanee di diversi tipi, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatosi esfoliativa e bollosa (inclusi necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme).

Patologie cardiache e vascolari

Sono stati riportati casi di edema, ipertensione e insufficienza cardiaca in associazione al trattamento con FANS.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'assunzione di alcuni FANS (soprattutto se a dosaggi elevati e in caso di trattamento a lungo termine) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio oppure ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del Sistema Nervoso

Meningite asettica (specialmente in pazienti con disturbi autoimmuni esistenti come ad esempio Lupus Eritematoso Sistemico e disturbi del tessuto connettivo) con sintomi quali collo rigido, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comunemente osservate sono di natura gastrointestinale.

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

In considerazione del ridotto contenuto di principio attivo e del suo uso locale è improbabile che possano verificarsi situazioni di sovradosaggio.

Sintomi

La maggioranza dei pazienti che ingeriscono quantitativi clinicamente importanti di FANS sviluppano nausea, vomito, irritazione gastrointestinale, dolore epigastrico, o più raramente diarrea. Tinnito, cefalea e sanguinamento gastrointestinale sono inoltre possibili. In casi più gravi di intossicazione da FANS, si osserva tossicità a carico del sistema nervoso centrale, che si manifesta con sonnolenza, occasionalmente eccitabilità, visione offuscata e disorientamento o coma. Occasionalmente i pazienti sviluppano convulsioni. In caso di grave intossicazione da FANS si può verificare acidosi metabolica e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa di un'interferenza con l'azione dei fattori della coagulazione presenti in circolo. Si possono verificare insufficienza renale acuta e danno epatico. È possibile un'esacerbazione dell'asma nei soggetti asmatici.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree ed il monitoraggio della funzionalità cardiaca e dei segni vitali fino alla stabilizzazione. Vanno prese in considerazione la somministrazione orale di carbone attivo e, se necessario, la correzione degli elettroliti sierici se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica. Le convulsioni devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa se sono frequenti o prolungate. Somministrare broncodilatatori per l'asma. Non esiste un antidoto specifico per flurbiprofene.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Stomatologici, altre sostanze per il trattamento orale locale, codice ATC: A01AD11

In studi farmacologici, flurbiprofene ha dimostrato di possedere una marcata attività antiinfiammatoria, analgesica e antipiretica, tipica del profilo farmacologico dei farmaci antiinfiammatori non steroidei e dovuta all'inibizione degli enzimi ciclossigenasi e lipossigenasi e, di conseguenza, all'inibizione della sintesi delle prostaglandine e dei leucotrieni.

Le ricerche effettuate nell'animale hanno evidenziato l'attività antiinfiammatoria di flurbiprofene in diversi modelli sperimentali, quali l'eritema da raggi ultravioletti, l'edema da carragenina, la permeabilità capillare e l'artrite da adiuvante.

L'effetto analgesico del flurbiprofene è stato confermato nei modelli sperimentali di dolore indotto da stimoli chimici, meccanici e termici (contorsioni da acetilcolina, pressione su zampa infiammata e test della piastra calda).

L'elevata attività antiprostaglandinica esplicita da flurbiprofene giustifica ampiamente l'impiego del farmaco in tutti quegli stati morbosi in cui la componente antiinfiammatoria è caratteristica preponderante.

Una singola dose di flurbiprofene 8,75 mg somministrata localmente sotto forma di pastiglie, ha dimostrato di alleviare il dolore alla gola, riducendone il gonfiore e l'infiammazione, attraverso una significativa riduzione (LS Mean Difference) dell'intensità del dolore, a partire da 22 minuti (-5.5 mm) dopo la somministrazione, raggiungendo il massimo a 70 minuti (-13.7 mm) e rimanendo significativa per più di 240 minuti (-3.5 mm), inclusi i pazienti con infezioni da Streptococchi e altre infezioni.

Dopo 20 minuti (-6.7 mm) dalla somministrazione, si osserva una riduzione della difficoltà di deglutizione, raggiungendo il massimo effetto dopo 110 minuti (-13.9 mm) e fino ad oltre 240 minuti (-3.5 mm).

La sensazione di gonfiore alla gola si riduce a partire da 60 minuti (-9.9 mm), raggiungendo il massimo effetto a 120 minuti (-11.4 mm) e fino ad oltre 210 minuti (-5.1 mm).

L'efficacia di dosi multiple, misurata usando la "Somma delle Differenze dell'Intensità del Dolore (SPID)" durante le 24 ore, ha dimostrato una riduzione significativa nell'intensità del dolore nel mal di gola (-473.7 mm*h a -529.1 mm*h), nella difficoltà di deglutizione (-458.4 mm*h a -575.0 mm*h) e nel gonfiore della gola (-482.4 mm*h a -549.9 mm*h), con una riduzione statisticamente significativa del dolore alla gola ad ogni intervallo orario durante le 23 ore per tutte e tre le misurazioni, e un sollievo statisticamente significativo del dolore alla gola ad ogni ora e per 6 ore dal tempo di valutazione.

L'efficacia è stata osservata anche con l'utilizzo di dosi multiple dopo 24 ore e per 3 giorni di trattamento.

Per quei pazienti che stanno assumendo antibiotici per la cura delle infezioni da Streptococco, dati statisticamente significativi provano un maggior sollievo dal dolore del mal di gola in seguito all'uso di flurbiprofene 8.75 mg in pastiglie dalle 7 ore, dopo l'assunzione degli antibiotici. L'effetto analgesico di flurbiprofene 8,75 mg in pastiglie non è ridotto dall'uso di antibiotici per il trattamento del mal di gola da Streptococco.

A 2 ore dalla prima dose, il flurbiprofene 8,75 mg pastiglie ha portato ad una riduzione significativa di alcuni sintomi associati al mal di gola inclusi la tosse (50% vs 4%), la perdita di appetito (84% vs 57%) e la febbre (68% vs 29%).

La forma farmaceutica in pastiglie si scioglie in bocca dopo 5-12 minuti e fornisce un effetto emolliente e lenitivo già a partire da 2 minuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il medicinale, nelle sue diverse formulazioni, dà luogo ad un assorbimento sistemico scarso, correlato alla ridotta concentrazione di principio attivo.

Anche attraverso la mucosa oro-faringea il flurbiprofene è assorbito rapidamente. I livelli massimi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti dopo 30-40 minuti, sono proporzionati alla dose e non sono influenzati né dall'età né dal sesso.

Distribuzione

Nell'animale (ratto e babbuino) flurbiprofene orale si distribuisce prevalentemente in fegato e rene, inoltre, nel cane e nel babbuino è presente nel circolo enteroepatico.

Flurbiprofene si distribuisce rapidamente, è prevalentemente metabolizzato per idrossilazione a livello epatico ed i due metaboliti principali vengono eliminati prevalentemente per via renale.

Eliminazione

Flurbiprofene è escreto in piccolissime quantità attraverso il latte materno (meno di 0,05 µg/ml). Flurbiprofene si lega estensivamente alle proteine plasmatiche e l'emivita della molecola nel plasma è compresa tra 3 e 6 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di flurbiprofene per via orale, espressa come DL₅₀, è di 750 mg/kg nel topo e di 600 mg/kg nel ratto.

Lo studio della tossicità sub-acuta dopo trattamento orale con 3 mg/kg/die nel ratto per 34 giorni e con 0,025 mg/kg/die nel cane per 30 giorni ha dimostrato che il farmaco è ben tollerato.

La tossicità cronica ha evidenziato la buona tollerabilità di flurbiprofene dopo trattamento orale per 6 mesi nel ratto con 2 mg/kg/die e nel cane con 0.05 mg/kg/die.

Non si sono verificate differenze dei parametri ematologici ed ematochimici considerati né si sono riscontrate variazioni istopatologiche rispetto ai controlli.

Studi di teratogenesi, eseguiti sul ratto e sul coniglio, hanno dimostrato che il flurbiprofene non influenza la fertilità e l'andamento della gravidanza, né modifica il numero dei feti, quello dei neonati e lo sviluppo di questi ultimi quando somministrato per os alla dose di 4 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, glucosio, macrogol, potassio idrossido, aroma limone, levomentolo, miele.

6.2 Incompatibilità

Negli studi finora condotti, non si sono manifestati casi di incompatibilità di flurbiprofene verso altre sostanze.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 16 o 24 pastiglie di flurbiprofene 8,75 mg, confezionate in blister di PVC/PVDC alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cooper Consumer Health B.V.
Verrijn Stuartweg 60 – 1112 AX Diemen
(Paesi Bassi)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FROBENPRET 8,75 mg Pastiglie gusto Limone e Miele, confezione da 16 pastiglie: AIC n. 042807014
FROBENPRET 8,75 mg Pastiglie gusto Limone e Miele, confezione da 24 pastiglie: AIC n. 042807026

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/11/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO