

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brufenlik 200 mg sospensione orale in bustina
Brufenlik 400 mg sospensione orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina (10 ml) contiene 200 mg di ibuprofene.
Ogni bustina (10 ml) contiene 400 mg di ibuprofene.

Eccipiente (i) con effetti noti

Ogni bustina (10 ml) contiene 2500 mg di maltitolo (E 965), 20 mg di sodio benzoato (E 211), 14 mg di etanolo, 48 mg di propilene glicole e 17 mg di sodio.
Ogni bustina (10 ml) contiene 5000 mg di maltitolo (E 965), 10 mg di sodio benzoato (E 211), 0,0017 mg di alcool benzilico e 58 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale in bustina.

Sospensione orale vischiosa di colore bianco o biancastro dall'aroma di arancia.
Sospensione orale vischiosa di colore bianco dall'aroma di fragola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brufenlik è indicato per il trattamento sintomatico di breve durata di dolori di intensità lieve-moderata e/o febbre in adulti e bambini di età superiore a 6 anni (> 20 kg).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La terapia deve essere iniziata con la dose minima efficace, che può essere successivamente aggiustata a seconda della risposta terapeutica e di eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4).

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni (≥ 40 kg)

La dose di ibuprofene dipende dall'età e dal peso corporeo del paziente. La dose massima giornaliera singola per adulti e adolescenti non deve superare i 400 mg di ibuprofene. Più di 400 mg a volta non forniscono un miglior effetto analgesico.

Una dose totale non deve superare 1.200 mg di ibuprofene nell'arco di 24 ore.

Dose iniziale, 200 mg o 400 mg di ibuprofene. Se necessario, possono essere assunte dosi aggiuntive di 1 o 2 bustine (da 200 mg a 400 mg di ibuprofene) fino a 3-4 volte al giorno ad intervalli di 4-6 ore.

Se questo medicinale è necessario per più di 3 giorni nei bambini e negli adolescenti, o se i sintomi peggiorano si deve consultare un medico.

Peso corporeo	200 mg sospensione orale in bustina	400 mg sospensione orale in bustina	Frequenza	Dose massima giornaliera
≥ 40 kg (Adolescenti, adulti e anziani)	1 o 2 bustine (200 mg o 400 mg)	1 bustina (400 mg)	Fino a 3 o 4 volte al giorno a seconda della singola dose	1200 mg di ibuprofene

Popolazione pediatrica

Bambini 6-12 anni (20 kg-39 kg)

La dose giornaliera totale massima di ibuprofene è di 30 mg per kg di peso corporeo, suddivisa in 3-4 dosi singole ad intervalli di 6-8 ore. La dose massima giornaliera raccomandata non deve essere superata.

Età/peso corporeo	200 mg sospensione orale in bustina Dose singola	Frequenza	Dose massima giornaliera
6-7 anni (20-30 kg)	1 bustina (200 mg)	Fino a 3 volte al giorno	30 mg per kg di peso corporeo
8-12 anni (> 30 kg)	1 bustina (200 mg)	Fino a 4 volte al giorno	30 mg per kg di peso corporeo

Brufenlik 200 mg non è indicato per i bambini di età inferiore a 6 anni (<20 kg).

Per i bambini piccoli sono disponibili altre formulazioni più adatte.

Anziani

Non sono necessarie specifiche modifiche del dosaggio a meno che la funzionalità renale o epatica non sia compromessa, nel qual caso il dosaggio deve essere valutato individualmente. È necessario prestare attenzione al dosaggio in questo gruppo.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessaria una riduzione della dose (per i pazienti con grave insufficienza renale, vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessaria una riduzione della dose (per i pazienti con grave disfunzione epatica, vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Per uso orale. Mescolare bene il contenuto della bustina prima di ingerirlo, premendo più volte la parte superiore e inferiore della bustina con le dita. Il contenuto della bustina non può essere diviso tra le dosi e deve essere utilizzato l'intero contenuto della bustina. Al fine di ottenere una più rapida insorgenza d'azione, la dose può essere assunta a stomaco vuoto. Si raccomanda ai pazienti con problemi di sensibilità gastrica di assumere ibuprofene con del cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ibuprofene non deve essere assunto nei pazienti che hanno manifestato asma, orticaria o reazioni allergiche dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS.
- Grave insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).
- Grave insufficienza epatica.
- Grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).
- Disturbi che comportano un aumento della tendenza al sanguinamento o sanguinamento attivo.
- Anamnesi di emorragia gastrointestinale o perforazione correlata a precedenti trattamenti con FANS.

- Ulcera gastrica o duodenale attiva o storia di ulcera/sanguinamento gastrointestinale ricorrente (due o più episodi evidenti di ulcerazione o sanguinamento dimostrabili).
- Durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la minima dose efficace per il minor tempo necessario per ottenere il controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.2, e gli effetti gastrointestinali e cardiovascolari elencati di seguito).

Durante l'uso prolungato di analgesici si può presentare cefalea, che non deve essere trattata con dosi più elevate del medicinale.

In seguito a consumo concomitante di alcool, gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, specialmente quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale, possono aumentare durante l'uso di FANS.

Anziani

I pazienti anziani sono soggetti a un aumento della frequenza delle reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali.

Sanguinamento, ulcerazione e perforazione gastrointestinale

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcerazione peptica e altre malattie gastrointestinali poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante la terapia, sono state segnalati sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale. Questi eventi possono essere fatali e possono manifestarsi con o senza sintomi di preavviso o anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.

Nei pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da sanguinamento o perforazione, e negli anziani il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è maggiore con l'aumento delle dosi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

È opportuno considerare la somministrazione in associazione con farmaci protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) sia per questi pazienti sia per i pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico/aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di ibuprofene e altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (Cox-2), deve essere evitata a causa dell'aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare i pazienti anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto sanguinamento gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

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

Se si verifica sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ibuprofene, il trattamento deve essere sospeso.

Patologie respiratorie

Occorre cautela se l'ibuprofene viene somministrato a pazienti con anamnesi pregressa o concomitante di asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche poiché è stato segnalato che i FANS accelerano il broncospasmo, l'orticaria o l'angioedema in questi pazienti.

Reazioni allergiche

Molto raramente si osservano gravi reazioni acute di ipersensibilità (ad esempio shock anafilattico). Ai primi segni di una reazione di ipersensibilità in seguito all'assunzione/somministrazione di ibuprofene la terapia deve essere sospesa. Le misure mediche richieste devono essere messe in atto da personale specializzato.

È necessaria cautela nei pazienti che hanno avuto reazioni allergiche o di ipersensibilità ad altre sostanze, poiché per tali pazienti potrebbe esistere un maggior rischio che si verifichino reazioni di ipersensibilità in seguito all'assunzione di ibuprofene.

Esiste un maggiore rischio che si verifichino reazioni allergiche nei pazienti che soffrono di febbre da fieno, polipi nasali o patologie respiratorie croniche ostruttive. Tali reazioni possono presentarsi come attacchi d'asma (il cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke oppure orticaria.

Compromissione della funzionalità renale e epatica

È necessaria cautela nei pazienti con compromissione renale, epatica o cardiaca poiché l'uso di FANS può provocare un deterioramento della funzionalità renale. L'assunzione concomitante abituale di analgesici simili aumenta ulteriormente questo rischio. Per i pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca, utilizzare la dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile (vedere paragrafo 4.3).

Bustine da 400 mg: vedere anche il paragrafo "Informazioni relative agli eccipienti (alcool benzilico)".

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Si richiede cautela (discutere con il medico o il farmacista) prima di iniziare il trattamento in pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, perché in associazione alla terapia con FANS sono state segnalate ritenzione idrica ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specie ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. ≤1200 mg/die) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die). Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Brufenlik. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in relazione all'associazione all'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese. Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Attualmente, il ruolo attivo dei FANS sul peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Brufenlik può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Brufenlik è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Effetti renali

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole. Esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale specialmente nei bambini e negli adolescenti disidratati e negli anziani.

Come con altri FANS, la somministrazione prolungata di ibuprofene negli animali ha provocato necrosi papillare renale e altre modificazioni renali patologiche. Casi di tossicità renale sono stati osservati anche in pazienti in cui le prostaglandine svolgono un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di FANS può causare una riduzione dose-dipendente della produzione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale, che può causare insufficienza renale.

I pazienti più a rischio di queste reazioni sono quelli con funzionalità renale ridotta, scompenso cardiaco, disfunzioni epatiche, anziani e tutti quei pazienti che assumono diuretici e ACE inibitori. La sospensione della terapia con FANS solitamente viene seguita dal recupero dello stato di pretrattamento.

Effetti ematologici

L'ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento nei soggetti normali.

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene è stata osservata meningite asettica. Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti.

Fertilità

Vi sono evidenze che i farmaci che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare compromissione della fertilità femminile a seguito di un effetto sull'ovulazione. Questo evento è però reversibile con la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni relative agli eccipienti

200 mg

Ibuprofene 200 mg contiene:

- maltitolo (E 965). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.
- 20 mg di sodio benzoato (E211) in ogni bustina equivalente a 2 mg/ml.
- 17 mg di sodio per bustina da 10 ml, equivalente al 1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- aroma di arancia contenente 14 mg di alcol (etanolo), in ogni bustina da 10 ml. La quantità in ogni bustina di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.
- 48 mg di propilene glicole in ciascuna bustina, equivalente a 4,8 mg/ml.

400 mg

Ibuprofene 400 mg contiene:

- maltitolo (E 965). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.
- 10 mg di sodio benzoato (E 211) in ogni bustina equivalente a 1 mg/ml.
- 58 mg di sodio per bustina, equivalente al 3 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- Aroma alla fragola contenente 0,0017 mg di alcool benzilico in ogni bustina da 10 ml. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche. Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in donne in gravidanza e pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica). (Vedere "Insufficienza cardiaca, compromissione renale ed epatica" riportata sopra e il paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si deve prestare attenzione nei pazienti trattati con uno dei seguenti farmaci poiché in alcuni sono state riportate interazioni.

Altri FANS tra cui inibitori selettivi della cicloossigenasi-2

L'uso concomitante con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

Glicosidi cardiaci

I FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci.

Corticosteroidi

Aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale con i FANS.

Anticoagulanti

I FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin.

Agenti antiplatestrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (ad es. clopidogrel e ticlopidina)

Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale con i FANS.

Acido acetilsalicilico

Come con altri prodotti contenenti FANS, la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico/aspirina 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/aspirina a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene ci siano incertezze riguardanti l'extrapolazione di questi dati dalla 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 viene considerato probabile in seguito ad uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Litio

I FANS possono ridurre l'eliminazione del litio.

Antipertensivi, beta-bloccanti e diuretici

I FANS possono ridurre l'effetto di questi farmaci. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di un ACE inibitore o di antagonisti dell'angiotensina II e di farmaci che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, comprendendo una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere

effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si dovrà prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento e successivamente su base periodica.

Metotrexato

I FANS possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurne la clearance.

Ciclosporine

Aumento del rischio di nefrotossicità con i FANS.

Tacrolimus

Possibile aumento del rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono somministrati con tacrolimus.

Zidovudina

Aumento del rischio di tossicità ematica in caso di co-somministrazione con FANS. C'è evidenza di un aumento del rischio di ematosi e di ematoma in pazienti emofilici affetti da HIV in contemporaneo trattamento con zidovudina e ibuprofene.

Antibiotici chinolonici

I dati 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 rischio maggiore di sviluppare convulsioni.

Inibitori del CYP2C9

La somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), si è osservata una aumentata esposizione al S (+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene quando si somministrano in concomitanza forti inibitori del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

Sulfaniluree

I FANS possono aumentare l'effetto delle sulfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti in trattamento con sulfaniluree che assumevano ibuprofene.

Colestiramina

La concomitante somministrazione di ibuprofene e colestiramina può ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Comunque, la rilevanza clinica di tale interazione non è nota.

Aminoglicosidi

I FANS possono ridurre l'escrezione di aminoglicosidi.

Estratti vegetali

Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento in associazione a FANS.

Mifepristone

A causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, incluso l'acido acetilsalicilico, può teoricamente determinarsi una diminuzione nell'efficacia del medicinale. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS nel giorno di somministrazione delle prostaglandine non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha indotto un aumento della perdita pre- e post-impianto e mortalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi, è stato riportato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, compresa quella cardiovascolare.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di ibuprofene può causare oligoidramnios derivante dalla disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è generalmente reversibile con l'interruzione. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Perciò, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato, se non in casi strettamente necessari. Qualora l'ibuprofene venga utilizzato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Il monitoraggio prenatale per oligoidramnios e la costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione all'ibuprofene per diversi giorni dalla settimana gestazionale 20 in poi. L'ibuprofene deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

Bustine da 400 mg: Brufenlik 400 mg sospensione orale in bustina contiene anche alcool benzilico e, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica) associati ad alti volumi di alcool benzilico, è necessario prestare cautela nelle donne in gravidanza. Vedere anche il paragrafo 4.4 "Informazioni relative agli eccipienti (alcool benzilico)".

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

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare)
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligoidramnios (vedere sopra);
- Al termine della gravidanza gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
 - un possibile prolungamento del tempo di sanguinamento
 - un'inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, l'ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Bustine da 200 mg: L'ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine il rischio di influenza sul neonato sembra improbabile. Se, tuttavia, viene prescritto un trattamento a lungo termine deve essere considerato lo svezzamento precoce.

Bustine da 400 mg: L'ibuprofene viene escreto nel latte materno, ma con dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine il rischio di influenza sul bambino sembra improbabile. Tuttavia, Brufenlik 400 mg sospensione orale in bustina contiene alcool benzilico e, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica) associati ad alti volumi di alcool benzilico, è necessario prestare cautela nelle donne che allattano (vedere anche il paragrafo 4.4 "Informazioni relative agli eccipienti (alcool benzilico)").

Se, tuttavia, viene prescritto un trattamento a lungo termine deve essere considerato lo svezzamento precoce.

Fertilità

L'uso di Ibuprofene può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene (vedere paragrafo 4.4).

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

Durante il trattamento con ibuprofene, i tempi di reazione dei pazienti possono essere alterati. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio quando si guida una macchina o si usano macchinari. Ciò vale in misura maggiore quando assunto in combinazione con alcol. Effetti indesiderati come capogiro, affaticamento e disturbi della vista sono possibili dopo l'assunzione di FANS. In caso di comparsa di questi disturbi i pazienti non devono guidare né utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse possibilmente correlate a ibuprofene sono elencate di seguito per frequenza e per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. I gruppi di frequenza sono classificati secondo le seguenti categorie: 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):

Classe di organi e sistemi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica (i primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, grave esaurimento, sanguinamento inspiegabile e lividi)
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica (i sintomi possono essere: gonfiore del viso, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock grave)
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, ansia
	Raro	Depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalee, vertigini
	Non comune	Parestesia, sonnolenza
	Raro	Neurite ottica
Patologie dell'occhio	Non comune	Alterazione della vista
	Raro	Neuropatia ottica tossica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Compromissione dell'udito, tinnito, vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione,

		melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale
	Molto raro	Pancreatite
	Non nota	Esacerbazione di colite e morbo di Crohn
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite, ittero, funzione epatica anormale
	Molto raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica)
	Non nota	Reazione farmacologica con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP), Eruzione fissa da farmaco.
Patologie renali e urinarie	Non comune	Nefrotossicità in varie forme, ad es. nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Raro	Edema
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (vedere anche paragrafo 4.4)
	Non nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri FANS.

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. A seguito della somministrazione di ibuprofene sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, emorragia gastrointestinale ed esacerbazione della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.3). Meno frequentemente sono state osservate gastrite, ulcera duodenale e ulcera gastrica e perforazione gastrointestinale.

Una sensazione transitoria di bruciore nella bocca o nella gola può verificarsi con sospensione di ibuprofene o granuli di ibuprofene.

Disturbi del sistema immunitario

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in seguito al trattamento con ibuprofene. Queste possono consistere in (a) reazione allergica non specifica e anafilassi, (b) reattività del tratto respiratorio comprendente asma, asma aggravato, broncospasmo o dispnea, oppure (c) vari disturbi della cute, tra cui eruzioni cutanee di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, molto raramente, eritema multiforme, dermatosi bollose (incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica).

Infezioni ed infestazioni

È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni correlate all'infezione cutanea (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS. Se i segni di una infezione compaiono o peggiorano durante l'utilizzo di ibuprofene, il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In casi eccezionali, possono verificarsi gravi infezioni cutanee e complicanze a carico dei tessuti molli in corso di infezione da varicella (vedere anche "Infezioni ed infestazioni" e paragrafo 4.4).

Patologie cardiache e vascolari

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente in dosi elevate (2400 mg/giorno), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi quali infarto miocardico o ictus (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

Nei bambini o negli adulti, non si sono generalmente osservati segni e sintomi di tossicità a dosi inferiori a 100 mg/kg. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo l'ingestione di ibuprofene a dosi pari o superiori a 400 mg/kg. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesterà i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente segnalati comprendono nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza. Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono cefalee, tinniti, capogiri, convulsioni e perdita di coscienza. Raramente sono stati segnalati anche nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. È stata riferita tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo possono verificarsi insufficienza renale e danno epatico. L'uso prolungato a dosi più elevate di quelle raccomandate o il sovradosaggio possono provocare acidosi tubulare renale e ipokaliemia. Sovradosaggi rilevanti sono generalmente ben tollerati purché non siano coinvolti altri prodotti medicinali.

Trattamento

Non esiste uno specifico antidoto per il sovradosaggio di ibuprofene. I pazienti devono essere trattati sintomaticamente secondo necessità. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica, è necessario prendere in considerazione il carbone attivo. Se necessario, si deve correggere

l'equilibrio elettrolitico sierico. Per informazioni più aggiornate, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei, derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01.

L'ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo derivato dall'acido propionico (FANS) con effetti analgesici, antinfiammatori e antipiretici. Si ritiene che gli effetti terapeutici del farmaco derivino all'effetto di inibizione svolto sull'enzima cicloossigenasi, che si traduce in una marcata riduzione della sintesi delle prostaglandine. Queste proprietà permettono di ridurre il dolore, il gonfiore e la febbre dovuti all'infiammazione.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in modo competitivo l'effetto dell'acido acetilsalicilico/aspirina a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica, quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Alcuni studi di farmacodinamica mostrano che, quando singole dosi di ibuprofene 400 mg vengono assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si osserva una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione del trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Anche se vi sono 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/aspirina a basso dosaggio. Non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti in caso di impiego occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Si tratta di una miscela racemica di enantiomeri S (+) e R (-).

Assorbimento

L'ibuprofene viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità dell'80-90%. Le concentrazioni sieriche di picco si verificano una o due ore dopo la somministrazione di formulazioni a rilascio immediato.

Gli studi che includevano un pasto standard mostrano che il cibo non influisce in misura significativa sulla biodisponibilità totale.

Distribuzione

L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (99%). L'ibuprofene, negli adulti, ha un volume di distribuzione ridotto, pari a circa 0,12-0,2 l/kg.

Biotrasformazione

L'ibuprofene viene rapidamente metabolizzato nel fegato mediante il citocromo P450, preferibilmente dal CYP2C9, a due metaboliti inattivi primari, il 2-idrossi-ibuprofene e il 3-carbossi-ibuprofene. Subito dopo l'assunzione orale del medicinale, nelle urine può essere rintracciata una percentuale minore del 90% della dose orale di ibuprofene, sotto forma di metaboliti ossidati e dei relativi coniugati glucuronici. Solo un piccolo quantitativo di ibuprofene viene escreto immodificato nelle urine.

Eliminazione

L'escrezione per via renale è sia rapida che completa. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore. L'escrezione dell'ibuprofene risulta virtualmente completa 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Popolazioni speciali

Anziani

In assenza di un danno renale, il profilo farmacocinetico e l'escrezione urinaria presentano solo differenze lievi e clinicamente insignificanti tra giovani e anziani.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di almeno 1 anno di età l'esposizione sistemica all'ibuprofene in seguito a un dosaggio terapeutico aggiustato in base al peso corporeo (tra 5 mg/kg e 10 mg/kg di peso corporeo) appare simile a quella degli adulti.

I bambini di età compresa tra 3 mesi e 2,5 anni sembrano avere un volume di distribuzione (l/kg) e una clearance (l/kg/h) dell'ibuprofene superiori a quelli dei bambini di età compresa tra 2,5 e 12 anni.

Compromissione renale

Per i pazienti con lieve danno renale sono stati segnalati un aumento dell'ibuprofene (S) non legato, elevati valori dell'AUC per l'ibuprofene (S) e aumento dei rapporti dell'AUC dell'enantiomero (S/R) se confrontato con pazienti sani. Nei pazienti affetti da patologia renale in stadio finale sottoposti a dialisi, la frazione libera media di ibuprofene è risultata pari a circa il 3% vs. circa l'1% nei volontari sani. Una ridotta funzione renale grave può determinare un accumulo di metaboliti dell'ibuprofene. La significatività di questo effetto non è nota. I metaboliti possono essere eliminati tramite emodialisi (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

L'epatopatia alcolica con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non ha determinato alterazioni sostanziali dei parametri farmacocinetici.

Nei pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (punteggio di Child Pugh 6-10) trattati con l'ibuprofene racemico è stato osservato un prolungamento medio di 2 volte dell'emivita e il rapporto AUC enantiomerico (S/R) è risultato significativamente inferiore confrontato a quello dei pazienti sani, comportando una compromissione metabolica nell'inversione dell'ibuprofene (R) nell'enantiomero (S) attivo (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non pertinente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Maltitolo liquido E965
Gomma di xantano
Acido citrico
Citrato di sodio
Sodio benzoato E211
Saccarina sodica
Acqua depurata

Solo 200 mg:

Cellulosa microcristallina
Polisorbato 80
Aroma arancia contenente propilene glicole ed etanolo

Solo 400 mg:

Cloruro di sodio
Ipromellosa
Aroma fragola contenente alcool benzilico
Taumatina E957

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

200 mg

Confezione contenente 20 e 40 bustine in PET/Alu/PE/PET/PE da 10 ml.

400 mg

Confezione contenente 10 e 20 bustine in PET/Alu/PE/PET/PE da 10 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20,
20124 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048424016 - "200 Mg Sospensione Orale In Bustina" 20 Bustine In Pet/Al/Pet/Pe Da 10 Ml

048424028 - "200 Mg Sospensione Orale In Bustina" 40 Bustine In Pet/Al/Pet/Pe Da 10 Ml

048424030 - "400 Mg Sospensione Orale In Bustina" 10 Bustine In Pet/Al/Pet/Pe Da 10 Ml

048424042 - "400 Mg Sospensione Orale In Bustina" 20 Bustine In Pet/Al/Pet/Pe Da 10 Ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO