

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benactivsos Gola 8,75 mg granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina con 850 mg di granulato contiene 8,75 mg di flurbiprofene

Eccipiente: 4,25 mg di aspartame/bustina

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Granulato fluido di colore da bianco a crema, con un caratteristico odore di menta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Benactivsos Gola è indicato per il trattamento sintomatico di breve durata del mal di gola.

Benactivsos Gola è indicato negli adulti e nei bambini di età superiore ai 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione: solo per uso orale.

Indicato per adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

Una bustina di granulato da sciogliere in bocca e da deglutire successivamente. Benactivsos Gola può essere assunto ogni 3-6 ore a seconda della necessità, fino ad un massimo di 5 bustine di granulato in un periodo di 24 ore.

Il prodotto non deve essere utilizzato per più di 3 giorni. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la più bassa dose efficace per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Non ci sono requisiti specifici in relazione a cibo e bevande.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Benactivsos Gola non sono state ancora stabilite nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazione anziana

Una raccomandazione posologica generale non può essere fornita, poiché ad oggi l'esperienza clinica è limitata. Gli anziani presentano un aumentato rischio di gravi conseguenze in caso di reazioni avverse. Se un FANS è ritenuto necessario, deve essere utilizzata la più bassa dose efficace per la più breve durata possibile. Il paziente deve essere regolarmente monitorato per il sanguinamento gastrointestinale durante la terapia con FANS.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al flurbiprofene o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nel prodotto.

Pazienti che hanno precedentemente manifestato reazioni di ipersensibilità (ad es. asma, broncospasmo, rinite, angioedema o orticaria) in risposta all'aspirina (acido acetilsalicilico) o ad altri FANS.

Anamnesi o presenza di ulcera/emorragia peptica attiva ricorrente (due o più episodi distinti di ulcerazione dimostrata) ed ulcerazione intestinale.

Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, grave colite, disturbi emorragici o ematopoietici correlati ad una terapia precedente con FANS.

Ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Grave insufficienza cardiaca, insufficienza renale o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la più bassa dose efficace per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi seguenti riguardanti i rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Fenilchetonuria

Benactivos Gola contiene aspartame, il quale è una fonte di fenilalanina e che può essere nocivo per soggetti con fenilchetonuria.

Popolazione anziana

Gli anziani manifestano un' aumentata frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali.

Apparato respiratorio

Il broncospasmo può essere precipitato in pazienti sofferenti o con un' anamnesi di asma bronchiale o patologia allergica, in quanto è stato riportato che i FANS possono precipitare il broncospasmo in questi pazienti. Benactivos Gola deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

Altri FANS

L' utilizzo di Benactivos Gola in concomitanza con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

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

I pazienti con Lupus eritematoso sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo possono presentare un aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

È stato riportato che i FANS possono causare varie forme di nefrotossicità, inclusa nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale. La somministrazione di un FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e 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. In questi pazienti la funzionalità renale deve essere monitorata (vedere anche paragrafo 4.3). La somministrazione abituale di analgesici può dare luogo a danno renale persistente con rischio di insufficienza renale, in particolare con combinazioni di diverse sostanze analgesiche; questo non si osserva solitamente con prodotti destinati all' utilizzo limitato e a breve termine come Benactivos Gola.

Compromissione epatica

Flurbiprofene è idrolizzato a livello epatico ed una compromissione della funzionalità epatica può ridurre la velocità di eliminazione del farmaco dall' organismo. Date le basse dosi e la

somministrazione limitata nel tempo di Benactivsos Gola, non si ritiene che questo effetto possa avere un interesse significativo.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Pazienti con un'anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata richiedono un consulto ed un monitoraggio appropriato in quanto sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema in associazione con la terapia con FANS.

I dati degli studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (in particolare ad alte dosi ed in trattamenti a lungo termine) può essere associato ad un lieve incremento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto miocardio o ictus).

Non vi sono dati sufficienti per escludere tale rischio con flurbiprofene.

Pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica comprovata, arteriopatia periferica e/o patologia cerebrovascolare devono essere trattati con flurbiprofene solo dopo attenta considerazione. Analoga cautela deve essere presa prima di iniziare un trattamento a lungo termine di pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Effetti sul sistema nervoso centrale

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

Compromissione della fertilità femminile

Vi è evidenza che farmaci che inibiscono la cicloossigenasi / sintesi delle prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile esercitando un effetto sull'ovulazione. Questo è reversibile in seguito ad interruzione del trattamento.

Si raccomanda di sospendere l'utilizzo di flurbiprofene in donne che stanno tentando di concepire, in donne che hanno difficoltà a concepire e in donne che si sottopongono ad indagini per la valutazione dell'infertilità.

Apparato gastrointestinale

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con un'anamnesi di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, malattia di Crohn) poiché queste condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali, sono stati riportati con tutti i FANS in qualunque momento durante il trattamento, in presenza o assenza di sintomi di avvertimento o di un'anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, di ulcerazione o perforazione è più elevato con l'incremento delle dosi di FANS, in pazienti con anamnesi di ulcera, specialmente se complicata con presenza di emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Tali pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. La terapia combinata con agenti protettori (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti; tale terapia va considerata inoltre per pazienti che richiedono la somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a basse dosi o di altri farmaci che possono aumentare il rischio di danno gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con un'anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, devono riferire qualunque sintomo addominale inusuale (specialmente il sanguinamento gastrointestinale), in particolar modo durante gli stadi iniziali del trattamento.

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

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

Effetti ematologici

Flurbiprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Benactivsos Gola deve essere utilizzato con cautela in pazienti con potenziali anomalie del sanguinamento.

Effetti dermatologici

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, inclusa 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). Apparentemente i pazienti sono a maggior rischio di queste reazioni nelle fasi precoci della terapia: nella maggioranza dei casi, l'insorgenza della reazione si è verificata entro il primo mese di trattamento. Benactivsos Gola deve essere sospeso alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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 con Benactivsos Gola. Deve essere presa in considerazione un'eventuale indicazione all'inizio di una terapia antibiotica. In caso di faringite/tonsillite batterica purulenta, Benactivsos Gola deve essere utilizzato in associazione alla terapia antibiotica.

Il trattamento deve essere rivalutato se i sintomi peggiorano o si manifestano nuovi sintomi.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Flurbiprofene deve essere evitato in associazione con:

Altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2

Salvo indicazione del medico, evitare l'utilizzo concomitante di due o più FANS, in quanto questo può incrementare il rischio di effetti avversi (in special modo eventi avversi gastrointestinali quali ulcere e sanguinamento) (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico (a basse dosi)

Come con altri prodotti contenenti FANS, a causa del rischio potenziale di eventi avversi, la somministrazione concomitante di flurbiprofene ed aspirina non è generalmente raccomandata, a meno che l'assunzione di aspirina a basse dosi (non superiori a 75 mg/die) sia stata raccomandata dal medico (vedere paragrafo 4.4).

Flurbiprofene deve essere utilizzato con cautela (non è raccomandato) in associazione con:

Anticoagulanti

I FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Antiaggreganti piastrinici

Vi è un aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiipertensivi (diuretici, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II)

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici. Altri farmaci antiipertensivi possono potenziare la nefrotossicità causata dall'inibizione della cicloossigenasi, in special modo in pazienti con funzionalità renale compromessa (i pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale subito 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 la velocità di filtrazione glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) ed aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi – è raccomandato un controllo adeguato e, se necessario, un aggiustamento della dose.

Ciclosporina

Vi è un aumentato rischio di nefrotossicità.

Corticosteroidi

Possono aumentare il rischio di reazioni avverse, in special modo a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.3).

Litio

Può aumentare i livelli plasmatici di glicosidi - è raccomandato un controllo adeguato e, se necessario, un aggiustamento della dose.

Metotressato

La somministrazione di FANS entro le 24 ore antecedenti o successive alla somministrazione di metotressato può portare ad elevate concentrazioni di metotressato e ad un incremento dei suoi effetti tossici.

Mifepristone

I FANS non devono essere utilizzati per 8 – 12 giorni in seguito alla somministrazione di mifepristone, in quanto i FANS possono ridurre l'effetto del mifepristone.

Antidiabetici orali

Sono state riportate alterazioni dei livelli di glucosio ematico (si raccomanda di aumentare la frequenza dei controlli).

Fenitoina

I livelli sierici di fenitoina possono aumentare - è raccomandato un controllo adeguato e, se necessario, un aggiustamento della dose.

Diuretici risparmiatori di potassio

L'utilizzo concomitante può causare iperkaliemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).

Probenecid e sulfinpirazone

Medicinali contenenti probenecid e sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione di flurbiprofene.

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 manifestare un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)

Vi è un aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Tacrolimus

È possibile un aumentato rischio di nefrotossicità quando i FANS sono somministrati insieme a tacrolimus.

Zidovudina

Vi è un aumento del rischio di tossicità ematologica quando i FANS sono somministrati con zidovudina. Vi è evidenza di un aumentato rischio di ematrosi ed ematoma in soggetti emofiliaci HIV positivi che ricevevano un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

Nessuno studio ha tuttora rivelato alcuna interazione tra flurbiprofene e tolbutamide o antiacidi.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici per bambini di età inferiore ai 12 anni e l'uso al di sotto di questa età non è raccomandato. Ragazzi di età compresa fra 12 e 17 anni sono stati inclusi nella valutazione clinica di flurbiprofene 8,75 mg e non sono state evidenziate differenze significative di sicurezza ed efficacia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/fetale. I dati ottenuti dagli studi epidemiologici suggeriscono un incremento del rischio di aborto, di malformazioni cardiache e gastroschisi in seguito all'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è risultato aumentato da meno dell'1% fino ad approssimativamente l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine risultava in un aumento delle perdite pre- e post-impianto e della letalità embrio-fetale. In aggiunta, un'aumentata incidenza di diverse malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, è stata riportata in animali a cui era stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Flurbiprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Se flurbiprofene è utilizzato da donne che stanno tentando di concepire, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

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

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
- disfunzione renale che può progredire verso l'insufficienza renale con oligoidramnios.

La madre e il neonato, al termine della gravidanza, possono essere esposti a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse.
- inibizione delle contrazioni uterine risultante in un ritardo o un prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, flurbiprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

In un limitato numero di studi, flurbiprofene compare nel latte materno a concentrazioni molto basse ed è poco probabile che abbia effetti negativi sul neonato allattato al seno. Tuttavia, a causa dei possibili effetti avversi dei FANS sui neonati allattati al seno, non è raccomandato l'uso di Benactivos Gola da parte delle madri che allattano.

Fertilità femminile

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri e disturbi visivi sono effetti indesiderati che possono insorgere in seguito all'assunzione dei FANS. Se questi effetti si verificano, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

Flurbiprofene, somministrato a basse dosi per il trattamento a breve termine del mal di gola, manifesta principalmente eventi avversi gastrointestinali. Questi sono di natura non grave e transitoria. Altri eventi non gravi e transitori osservati durante la valutazione clinica sono tipici del gruppo di pazienti propensi a ricercare sollievo dal mal di gola e sintomi simili associati con il raffreddore e le patologie simil-influenzali.

Gli effetti indesiderati comuni includono una sensazione di bruciore o di fastidio nella bocca, alterazione del gusto, cefalea e diarrea. Tutti questi effetti sono transitori e di natura non grave.

b) Riassunto delle reazioni avverse

L'elenco di effetti avversi riportato di seguito è riferito alla valutazione clinica effettuata con flurbiprofene 8,75 mg, utilizzato a breve termine e a dosi compatibili con la classificazione OTC.

(Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)).

Disturbi del sistema emolinfopoietico

Non comune: Linfadenopatia

Raro: Anemia

Molto raro: Disturbi ematopoietici

Patologie cardiache

Raro: Palpitazioni

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Dolore auricolare

Raro: Congestione auricolare, Sordità, Fastidio auricolare, Vertigini

Patologie dell'occhio

Raro: Congiuntivite, Irritazione oculare, Fotofobia, Lacrimazione aumentata, Iperemia oculare, Visione offuscata

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale (generale, superiore o inferiore), Diarrea, Ulcerazione della bocca, Nausea, Fastidio orale, Dolore orale, Parestesia orale

Non comune: Fastidio addominale, Distensione addominale, Costipazione, Secchezza delle fauci, Dispepsia, Disfagia, Glossodinia, Ipoestesia orale, Disestesia orale, Stomatite, Ulcerazione della lingua, Vomito

Raro: Flatulenza, Reflusso gastroesofageo, Sanguinamento gengivale, Dolore gengivale, Ulcerazione gengivale, Melena, Prurito orale, Gonfiore della lingua, Rivestimento della lingua, Secchezza della lingua

Molto raro: Epatite ed ittero colestatico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Malattia simil-influenzale

Non comune: Fastidio toracico, Affaticamento, Malessere, Dolore, Piressia

Raro: Astenia, Dolore toracico, Edema periferico, Sete, Brividi, Sensazione di calore, Sensazione di corpo estraneo, Gonfiore, Ulcera

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Allergia stagionale

Infezioni ed infestazioni

Comune: Infezione del tratto respiratorio superiore

Non comune: Infezione auricolare, Infezione oculare, Infezione gengivale, Influenza, Laringite, Infezione del tratto respiratorio inferiore, Nasofaringite, Herpes orale, Faringite, Rinite, Sinusite, Tonsillite, Infezione virale

Raro: Bronchite, Ascesso peritonsillare, Infezione del tratto urinario, Candidiasi vulvovaginale

Esami diagnostici

Raro: Glucosio ematico aumentato, Temperatura corporea aumentata

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: Disidratazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Artralgia, Dolore alla schiena

Raro: Gonfiore articolare, Dolore al collo, Spasmi muscolari, Dolore alle estremità

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro, Disgeusia, Cefalea, Parestesia

Non comune: Afonia, Sensazione di bruciore, Emicrania, Sonnolenza

Raro: Ipoestesia, Letargia, Ageusia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia

Raro: Stato confusionale, Disturbo del sonno, Sogni anomali

Patologie renali e urinarie

Raro: Pollachiuria, Anormalità urinarie, Cromaturia, Nefrite interstiziale, Sindrome nefritica

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: Menorragia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Tosse, Dolore orofaringeo, Irritazione alla gola, Sibili

Non comune: Asma, Secchezza della gola, Disfonia, Dispnea, Epistassi, Secrezioni nelle vie aeree superiori aumentate, Congestione nasale, Fastidio nasale, Eritema faringeo, Ipoestesia faringeo, Tosse produttiva, Rantoli, Rinalgia, Rinorrea, Starnuti

Raro: Broncospasmo, Emottisi, Formazione di vescicole a livello orofaringeo, Edema faringeo, Congestione sinusale, Aggravamento dell'asma

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Iperidrosi, Prurito, Eruzione cutanea, Eruzione pruriginosa

Raro: Acne, Secchezza cutanea, Eczema, Psoriasi, Noduli cutanei, Gonfiore al volto

Molto raro: Sindrome di Stevens-Johnson, Sindrome di Lyell

Patologie vascolari

Raro: Vampate di calore

Reazioni avverse riportate con flurbiprofene in compresse (a dosi più elevate e/o nel trattamento di patologie croniche, a lungo termine, per le quali Benactivos Gola non è indicato)

(Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)).

Patologie cardiache

Molto raro: Edema, ipertensione ed insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS

Dati da studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di alcuni FANS (in particolare a dosi elevate) e per trattamenti a lungo termine può essere associato ad un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: reazioni ematologiche (inclusi anemia, prolungamento del tempo di sanguinamento)
Molto raro: trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica ed anemia emolitica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasmo, dispnea

Patologie gastrointestinali

Raro: sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione, perforazione e stomatite ulcerativa

Patologie renali e urinarie

Raro: disfunzione renale (incluse nefrite interstiziale, sindrome nefritica e insufficienza renale)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: reazioni cutanee (incluse sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: febbre

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: shock anafilattico

Patologie epatobiliari

Molto raro: patologie epatiche (inclusi epatite ed ittero colestatico)

Eventi avversi associati con l'utilizzo dei FANS in generale

(Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)).

Patologie cardiache

Edema, ipertensione ed insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS.

Dati da studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di alcuni FANS (in particolare a dosi elevate – 2400 mg/die) e per trattamenti a lungo termine può essere associato ad un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: disturbi ematopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). I primi segni sono: febbre, dolore alla gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, grave spossatezza, sanguinamento e contusioni inspiegabili

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea

Molto raro: meningite asettica – singoli casi sono stati riportati molto raramente

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Esacerbazione dell'asma e del broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale.

Non comune: dolore addominale, nausea, dispepsia

Raro: diarrea, flatulenza, costipazione e vomito

Molto raro: ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, melena, ematemesi talvolta fatale, in particolare negli anziani. Stomatite ulcerativa, gastrite. Esacerbazione della colite e della malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4)

Patologie renali e urinarie

Molto raro: insufficienza renale acuta, necrosi papillare, specialmente nell'uso prolungato, associata ad aumentati livelli sierici di urea ed edema.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Eruzioni cutanee di varia natura

Molto raro: si possono verificare forme gravi di reazioni cutanee quali reazioni bollose, che includono la sindrome di Stevens-Johnson, l'eritema multiforme e la necrolisi epidermica tossica

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni di ipersensibilità con orticaria e prurito

Molto raro: gravi reazioni di ipersensibilità. I sintomi possono essere gonfiore al volto, alla lingua e alla laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione, (anafilassi, angioedema o grave shock)

In pazienti con patologie autoimmuni preesistenti (come lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo) sono stati osservati durante il trattamento con ibuprofene singoli casi di sintomi di meningite asettica, quali rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4)

Patologie epatobiliari

Molto raro: disturbi epatici

c) Descrizione di eventi avversi selezionati

I consumatori di flurbiprofene a basse dosi, indicate per il trattamento del mal di gola, potrebbero manifestare sensazioni descritte in vario modo come bruciore, pizzicore o formicolio nel cavo orale. Il senso del gusto può anche essere influenzato. Questi fenomeni non sono gravi e sono di natura transitoria.

Si potrebbero manifestare anche cefalee, anch'esse transitorie e non gravi.

Alcuni individui potrebbero soffrire di disturbi gastrointestinali minori e temporanei.

Flurbiprofene appartiene alla classe di farmaci nota come farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Reazioni di ipersensibilità ai FANS sono state riportate occasionalmente; queste possono consistere in:

- (a) reazioni allergiche non specifiche ed anafilassi
- (b) reattività del tratto respiratorio, ad esempio asma, aggravamento dell'asma, broncospasmo, dispnea
- (c) varie reazioni cutanee, ad esempio prurito, orticaria, angioedema e, più raramente, dermatosi esfoliativa e bollosa (inclusi necrolisi epidermica ed eritema multiforme).

d) Popolazione pediatrica

Gli studi di sicurezza ed efficacia effettuati con flurbiprofene 8,75 mg in pastiglie hanno incluso bambini di età compresa fra i 12 e i 17 anni. Nonostante non sia stato effettuato un confronto generale fra soggetti di età compresa fra i 12 e i 17 anni e soggetti di età superiore o uguale ai 18 anni in relazione agli eventi avversi gastrointestinali, nello studio clinico più vasto condotto finora il tasso osservato con flurbiprofene 8,75 mg nella popolazione di età 12 – 17 anni era inferiore rispetto a quanto osservato negli adulti e questo non suggeriva un aumentato rischio di eventi gastrointestinali significativi nei soggetti più giovani. Non vi sono stati eventi gastrointestinali gravi o moderati nei soggetti di età compresa fra i 12 e i 17 anni.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La maggioranza dei pazienti che hanno ingerito quantitativi clinicamente importanti di FANS svilupperanno nausea, vomito, 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 o la lavanda gastrica 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatori ed antireumatici non-steroidi, derivati dell'acido propionico

Codice ATC: R02 AX01

Flurbiprofene è un FANS derivato dell'acido propionico che agisce mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo flurbiprofene ha potenti proprietà analgesiche, antipiretiche ed antinfiammatorie. Da studi in cui è stato utilizzato il saggio su sangue intero è emerso che flurbiprofene è un inibitore misto COX-1/COX-2, con una certa selettività verso la COX-1.

Studi preclinici suggeriscono che l'enantiomero R(-) del flurbiprofene e i FANS correlati potrebbero agire sul sistema nervoso centrale; il meccanismo suggerito prevede l'inibizione della COX-2 indotta a livello del midollo spinale.

È stato dimostrato che Benactivos Gola allevia il dolore alla gola riducendo la gravità del bruciore a partire da 1 minuto (-0,95; SD=1,45) e per un periodo di 6 ore (-2,25; SD=1,76); il sollievo dal dolore è stato significativo a partire da 1 minuto (2,58; SD=1,37) e per 6 ore (3,26; SD=1,52), mentre il sollievo dalla difficoltà di deglutizione è stato significativo a partire da 5 minuti (-13,63; SD=16,15) e per un periodo di 6 ore (-23,50; SD=15,96). L'intensità del dolore alla gola è stata ridotta a partire da 5 minuti (-13,81; SD=15,96) e fino a 6 ore (-22,62; SD=18,63). L'efficacia è stata osservata anche con l'utilizzo di dosi multiple.

I pazienti hanno inoltre riportato un miglioramento del benessere generale a 3 ore dalla somministrazione e dopo 3 giorni di trattamento.

Il granulato aromatizzato alla menta si scioglie rapidamente in bocca e contiene polimeri per favorire l'adesione e la ritenzione del principio attivo a livello delle mucose.

Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi specifici sui bambini; tuttavia, studi di efficacia e sicurezza eseguiti con flurbiprofene 8,75 mg in pastiglie hanno incluso ragazzi di età compresa fra i 12 e i 17 anni, ma su un campione di piccole dimensioni e, pertanto, insufficiente a formulare conclusioni statistiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Benactivos Gola si dissolve rapidamente e il flurbiprofene è prontamente assorbito, raggiungendo un picco di concentrazione plasmatica dopo 60-70 minuti. L'assorbimento del flurbiprofene può avvenire dal cavo orale per diffusione passiva. La velocità di assorbimento è dipendente dalla forma farmaceutica. I picchi di concentrazione plasmatica sono dello stesso ordine di grandezza di quelli ottenuti dopo la somministrazione di una dose equivalente per ingestione, ma sono raggiunti più

rapidamente; sono raggiunti più lentamente rispetto a quelli ottenuti dopo la somministrazione di una dose equivalente sotto forma di pastiglia da sciogliere in bocca.

Distribuzione

Flurbiprofene è rapidamente distribuito attraverso l'organismo e si lega estensivamente alle proteine plasmatiche.

Metabolismo/Escrezione

Flurbiprofene è metabolizzato prevalentemente per idrossilazione ed escreto attraverso i reni. Ha un'emivita di eliminazione di 3 – 6 ore. Flurbiprofene è escreto in quantità molto piccole (meno di 0,05 µg/ml) nel latte umano. Approssimativamente il 20 – 25% di una dose orale di flurbiprofene è escreta immodificata.

Gruppi speciali

Nessuna differenza nei parametri farmacocinetici tra volontari anziani e giovani adulti è stata riportata in seguito alla somministrazione orale di flurbiprofene in compresse. Non sono stati generati dati farmacocinetici in bambini di età inferiore ai 12 anni in seguito alla somministrazione di 8,75 mg di flurbiprofene; tuttavia, la somministrazione di flurbiprofene sia in sciroppo che in supposte non indica differenze significative dei parametri farmacocinetici in confronto con gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto, il flurbiprofene mostra effetti dose dipendenti tipici dei FANS, che includono effetti gastrointestinali quali ulcerazione, sanguinamento e perforazione, ritardo nell'inizio e nella durata del parto nelle femmine gravide, in particolare quando l'esposizione si verifica verso la fine della gravidanza.

Genotossicità

Gli studi condotti *in vitro* ed *in vivo*, allo scopo di verificare il potenziale genotossico del flurbiprofene, hanno dimostrato che un rischio di genotossicità nell'uomo è improbabile con questo farmaco.

La struttura chimica del flurbiprofene non contiene elementi strutturali potenzialmente a rischio di genotossicità ed i FANS non sono ritenuti mutageni.

Tossicità sistemica

In tutte le specie studiate, la principale reazione tossica al flurbiprofene è rappresentata da erosione ed ulcerazione gastrointestinale, con morte alle alte dosi causata da ulcerazione ed associata peritonite. Necrosi papillare renale, tossicità epatica ed anemia sono state documentate in numerose specie.

Carcinogenicità

Studi di carcinogenicità nel topo e nel ratto non hanno rivelato alcuna evidenza di carcinogenicità correlata al trattamento.

Tossicologia riproduttiva e dello sviluppo

La fertilità, la performance riproduttiva e lo sviluppo fetale sono stati studiati nel ratto e nel topo. Negli studi condotti sul ratto, gli effetti dose-dipendenti sulle femmine e sulla prole includevano un prolungamento della gravidanza e del parto, un aumento nel numero di cuccioli morti alla nascita, ulcerazione gastrointestinale e riduzione del numero di cuccioli.

È stato osservato il passaggio del flurbiprofene al feto e al neonato attraverso il latte materno, ma non è stata rilevata alcuna evidenza di effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Xilitolo
Mannitolo

Carbomero
Sodio bicarbonato
Aroma di menta fredda
Aroma di menta piperita
Aspartame
Acido citrico anidro
Biossido di silicio
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni bustina è costituita da:

Poliestere (PET) 12 micron/Polietilene (PE) 12 micron/Alluminio 9 micron/Polietilene (PE) 37 gsm

Oppure

Poliestere (PET) 12 micron/Polietilene (PE) 12 micron/Alluminio 12 micron/Polietilene (PE) 37 gsm

Le confezioni contengono 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 bustine. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd
103-105 Bath Road
Slough SL1 3UH
Regno Unito

Rappresentante per l'Italia:
Reckitt Benckiser Healthcare Italia S.p.A.
Via G. Spadolini, 7
20141
Milano

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

Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 1 bustina – AIC n. 039877055/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 2 bustine – AIC n. 039877067/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 3 bustine – AIC n. 039877079/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 4 bustine – AIC n. 039877081/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 5 bustine – AIC n. 039877093/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 6 bustine – AIC n. 039877105/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 7 bustine – AIC n. 039877117/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 8 bustine – AIC n. 039877016/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 9 bustine – AIC n. 039877129/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 10 bustine – AIC n. 039877028/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 11 bustine – AIC n. 039877131/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 12 bustine – AIC n. 039877030/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 13 bustine – AIC n. 039877143/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 14 bustine – AIC n. 039877156/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 15 bustine – AIC n. 039877168/M
Benactivsos Gola 8,75 mg granulato – 16 bustine – AIC n. 039877042/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

30 Ottobre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco