

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Byfonen, 400 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di ibuprofene (come 684 mg di ibuprofene lisina).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

- Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film oblunghe, biconvesse, di colore da bianco a crema con una linea d'incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Le dimensioni di ogni compressa sono circa 20,0 mm x 8,0 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato, come mal di testa, emicrania, mal di denti, dismenorrea, dolore muscolare, dolore lombare, dolore reumatico, febbre e sintomi associati a raffreddore e influenza.

Byfonen 400 mg compresse rivestite con film è indicato per l'uso negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 12 anni e peso di almeno 40 kg.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Adulti e adolescenti  $\geq 40$  kg (12 anni di età o superiore):

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Se nei bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni questo medicinale è richiesto per più di 3 giorni, o se i sintomi peggiorano, deve essere consultato un medico.

Negli adulti, il paziente deve consultare un medico se i sintomi persistono o peggiorano o se il medicinale è richiesto per più di 5 giorni per il trattamento del dolore e di 3 giorni per il trattamento di emicrania o febbre.

La dose raccomandata è di 1 compressa, assunta con acqua, fino a tre volte al giorno se necessario.

Lasciare passare almeno 6 ore tra le dosi.

Non prendere più di 3 compresse (1200 mg di ibuprofene) in un periodo di 24 ore.

#### Gruppi speciali di pazienti

#### *Popolazione pediatrica:*

Byfonden è controindicato negli adolescenti di peso inferiore a 40 kg o nei bambini d'età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

#### *Anziani:*

Non è necessario alcun aggiustamento particolare della dose. Dato il possibile profilo degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4), si raccomanda di monitorare gli anziani con particolare attenzione.

#### *Compromissione renale:*

Non è necessaria alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione lieve-moderata della funzione renale (per i pazienti con insufficienza renale grave, vedere paragrafo 4.3).

#### *Compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2):*

Non è necessaria alcuna riduzione della dose nei pazienti con compromissione lieve-moderata della funzione epatica (per i pazienti con disfunzione epatica grave, vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Per somministrazione orale e solo per uso a breve termine.

La compressa rivestita con film deve essere assunta con acqua.

Si raccomanda ai pazienti con stomaco sensibile di prendere Byfonden con il cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che hanno manifestato in precedenza reazioni di ipersensibilità (ad esempio, broncospasmo, asma, rinite, angioedema od orticaria) in risposta all'aspirina (acido acetilsalicilico) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Malattia attiva o anamnesi di ulcera peptica/sanguinamento peptico ricorrente (due o più episodi distinti documentati di ulcerazione o sanguinamento).

Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlati a precedenti trattamenti con FANS.

Severa insufficienza cardiaca (IV classe NYHA), renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con emorragia cerebrovascolare, o altro sanguinamento attivo.

Pazienti con disturbi non chiariti nella formazione del sangue.

Pazienti con disidratazione grave (causata da vomito, diarrea o apporto insufficiente di fluidi).

Adolescenti con peso corporeo inferiore a 40 kg e bambini al di sotto dei 12 anni di età.

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

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la dose minima efficace per il minor periodo di tempo necessario a controllare i sintomi (vedere di seguito le sezioni sui rischi GI e quelli cardiovascolari).

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

#### *Effetti respiratori:*

Ci può essere aggravamento del broncospasmo nei pazienti affetti da, o con anamnesi di asma bronchiale o malattia allergica.

#### *Altri FANS:*

L'uso di ibuprofene in concomitanza con i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 va evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### *LES e malattia mista del tessuto connettivo:*

I pazienti affetti da Lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo - hanno un rischio aumentato di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

#### *Effetti renali:*

I pazienti con compromissione della funzione renale possono sviluppare un ulteriore peggioramento della funzione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

#### *Effetti epatici:*

Disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:*

Si richiede cautela (discutere con il medico o il farmacista) prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché la terapia con FANS è stata associata a ritenzione di fluidi, ipertensione ed edema.

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

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.

#### *Fertilità femminile compromessa:*

Ci sono alcune evidenze che i farmaci che inibiscono la cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo è reversibile dopo l'interruzione del trattamento.

#### *Effetti gastrointestinali:*

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono aggravarsi (vedere paragrafo 4.8).

Con tutti i FANS sono stati segnalati sanguinamento, ulcerazione o perforazione GI potenzialmente fatali, in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi premonitori, o precedente anamnesi di eventi GI.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione GI è maggiore con l'uso di dosi crescenti di FANS, nei pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile.

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

Prestare cautela nei pazienti trattati con medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come ad esempio corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, o agenti antiaggreganti piastrinici come l'aspirina (acido acetilsalicilico) (vedere paragrafo 4.5).

In caso di sanguinamento o ulcerazione GI nei pazienti che assumono ibuprofene, il trattamento deve essere interrotto.

### *Effetti dermatologici:*

In associazione con l'uso dei FANS sono state segnalate molto raramente reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano avere il massimo rischio per queste reazioni nelle prime fasi del ciclo di terapia: l'esordio della reazione si verifica quasi sempre entro il primo mese di trattamento. Ibuprofene deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni mucosali o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Eccezionalmente, la varicella può causare gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Ad oggi, il ruolo e il contributo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni non possono essere esclusi. Pertanto, in caso di varicella, si può essere consigliabile evitare l'uso di Byfonen.

### *Altre note:*

Prestare cautela nei pazienti:

- Con disturbo congenito del metabolismo della porfirina (ad esempio, porfiria intermittente acuta)
- Subito dopo un intervento di chirurgia maggiore
- Con disidratazione
- Che hanno avuto ipersensibilità o reazioni allergiche ad altre sostanze, poiché possono avere un rischio maggiore di reazioni di ipersensibilità nei confronti di Byfonen
- Affetti da raffreddore da fieno, polipi nasali o malattie respiratorie ostruttive croniche, poiché presentano un rischio aumentato di reazioni allergiche. Queste possono presentarsi sotto forma di attacchi d'asma (la cosiddetta asma da analgesici), edema di Quincke od orticaria.

Molto raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità acuta grave (ad esempio shock anafilattico). Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo aver preso Byfonen, la terapia deve essere interrotta. Devono essere avviate misure clinicamente necessarie, in linea con i sintomi, condotte da operatori sanitari competenti.

Ibuprofene, il principio attivo di Byfonen, può inibire temporaneamente la funzione piastrinica del sangue (aggregazione dei trombociti). Pertanto, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione.

La somministrazione prolungata di Byfonen, richiede il controllo regolare dei test della funzione epatica e renale, nonché della conta ematica.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di antidolorifico per le cefalee può aggravarne i sintomi. Se si osserva o si sospetta questa situazione, rivolgersi a un medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH, Medication Overuse Headache) va sospettata nei pazienti che hanno cefalee frequenti o giornaliere nonostante (o a causa del) l'uso regolare di medicinali contro la cefalea.

In generale, l'assunzione abituale di antidolorifici, specialmente una combinazione di più sostanze analgesiche, può provocare un danno renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Questo rischio può essere aumentato durante uno sforzo fisico associato a perdita di sali e disidratazione.

L'uso concomitante di FANS e alcol può aumentare la comparsa di effetti indesiderati associati al medicinale, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale.

I FANS possono mascherare i sintomi dell'infezione e della febbre.

### Popolazione pediatrica

Negli adolescenti disidratati esiste un rischio di compromissione renale.

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

*Aspirina (acido acetilsalicilico)*

La somministrazione concomitante di ibuprofene e aspirina (acido acetilsalicilico) non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati a meno che un medico abbia consigliato aspirina (acido acetilsalicilico) a basso dosaggio (non superiore a 75 mg al giorno) (vedere paragrafo 4.4). Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'aspirina (acido acetilsalicilico) a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

*Altri FANS, tra cui gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2:* evitare l'uso concomitante di due o più FANS, poiché potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4)

*Corticosteroidi:* poiché questi possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

*Antiipertensivi (ACE-inibitori, beta-bloccanti e antagonisti dell'angiotensina II) e diuretici:* i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri medicinali antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad esempio, pazienti disidratati o anziani con funzione renale compromessa), la co-somministrazione di un ACE-inibitore, un beta-bloccante o un antagonista dell'angiotensina-II e di agenti che inibiscono la ciclossigenasi può determinare l'ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che è solitamente reversibile. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va considerato il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, quindi periodicamente. La somministrazione contemporanea di Byfonden, e diuretici risparmiatori di potassio può causare iperpotassiemia.

*Anticoagulanti:* i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

*Agenti antiplastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI):* rischio aumentato di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*Digossina, fenitoina, litio:* l'uso concomitante di Byfonden, con digossina, fenitoina o preparazioni a base di litio può aumentare i livelli sierici di questi farmaci. Il controllo dei livelli sierici di litio, digossina e fenitoina non è solitamente necessario se il prodotto viene usato correttamente (massimo entro 3 giorni).

*Metotressato:* la somministrazione di Byfonden, entro le 24 ore precedenti o seguenti la somministrazione di metotressato può causare concentrazioni elevate di metotressato e aumentare l'effetto tossico di quest'ultimo.

*Probenecid e sulfonpirazone:* i medicinali che contengono probenecid o sulfonpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.

*Solfoniluree:* le indagini cliniche hanno dimostrato interazioni tra FANS e antidiabetici (solfoniluree). Sono stati riportati rari casi di ipoglicemia in pazienti con uso concomitante di solfonilurea e ibuprofene. Si raccomanda di controllare i valori di glucosio nel sangue come precauzione nell'assunzione concomitante.

*Ciclosporina:* rischio aumentato di nefrotossicità.

*Mifepristone:* i FANS non devono essere usati per 8-12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone, poiché possono ridurre l'effetto di mifepristone.

*Tacrolimus:* possibile rischio aumentato di nefrotossicità quando i FANS sono somministrati assieme a tacrolimus.

*Zidovudina*: rischio aumentato di tossicità ematologica quando i FANS sono somministrati assieme a zidovudina. Esiste un'evidenza di maggior rischio di ematriti ed ematomi negli emofiliaci HIV (+) che ricevono un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

*Antibiotici chinolonici*: i dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un rischio maggiore di sviluppare convulsioni.

*Estratti di erbe*: Ginkgo biloba può potenziare il rischio di sanguinamento dei FANS.

*Inibitori di CYP2C9*: la somministrazione concomitante di ibuprofene con inibitori di CYP2C9 può aumentare l'esposizione a ibuprofene (substrato di CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori di CYP2C9), è stato dimostrato un aumento nell'esposizione a S(+)-ibuprofene di circa 80-100%. Considerare la riduzione della dose di ibuprofene quando si somministrano allo stesso tempo potenti inibitori di CYP2C9, in particolare fornendo ibuprofene ad alto dosaggio assieme a voriconazolo o fluconazolo.

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

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale/fetale. I dati provenienti dagli studi epidemiologici suggeriscono un rischio aumentato di aborto spontaneo, malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di provocare aumenti nelle perdite precedenti e seguenti l'impianto, nonché nella letalità embrio-fetale. Inoltre, sono state segnalate incidenze aumentate di varie malformazioni, tra cui quelle cardiovascolari, in animali che avevano ricevuto un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Byfonden non deve essere somministrato salvo quando strettamente necessario. Se si usa Byfonden in una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, mantenere la dose più bassa possibile e abbreviare al massimo il trattamento.

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 e ipertensione polmonare)
  - Disfunzione renale, che può progredire verso l'insufficienza renale con oligoidramnios
- La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
  - Possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse
  - Inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Byfonden è quindi controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

##### Allattamento

In studi limitati, ibuprofene appare nel latte materno in concentrazioni molto basse ed è improbabile che abbia effetti negativi sul neonato allattato.

##### Fertilità

Vedere paragrafo 4.4 riguardante la fertilità femminile.

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

Ibuprofene solitamente non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, dato che l'uso alle dosi maggiori di Byfonen, può causare effetti indesiderati del sistema nervoso centrale come stanchezza e capogiri, la capacità di reagire e di prendere parte attivamente alla circolazione stradale, nonché di usare macchinari in alcuni casi può ridursi. Ciò vale in misura maggiore in combinazione con l'alcol.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'elenco dei seguenti effetti indesiderati comprende tutti quelli che sono stati documentati durante il trattamento con ibuprofene, compresi gli effetti indesiderati causati dalla terapia a lungo termine e ad alto dosaggio in pazienti con reumatismi. Le frequenze indicate, che sono state segnalate con frequenza superiore a "molto raro", si riferiscono all'uso a breve termine di dosi giornaliere fino a un massimo di 1200 mg di ibuprofene per le forme di dosaggio orale, e un massimo di 1800 mg per le supposte.

Si deve tener conto che i seguenti effetti indesiderati sono prevalentemente dose-dipendenti e variano a livello inter-individuale.

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Si possono avere ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento GI, a volte fatali, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione, sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, peggioramento di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno spesso, è stata osservata gastrite. In particolare, il rischio di sanguinamento gastrointestinale dipende dall'intervallo di dosaggio e dalla durata del trattamento.

In associazione al trattamento con i FANS sono stati segnalati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Si noti che all'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, <1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, <1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Infezioni e infestazioni</b>	Molto raro	In coincidenza con l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei è stato descritto il peggioramento delle infiammazioni di origine infettiva (ad esempio, sviluppo della fascite necrotizzante). Questo è probabilmente dovuto al meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei. Se appaiono segni di infezione o se questi peggiorano durante l'uso di Byfonen, il paziente deve consultare immediatamente un medico. Resta da indagare se esista l'indicazione per una terapia antinfettiva/antibiotica
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto raro	Disturbi emopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). I primi segni possono essere febbre, mal di gola, ulcere orali superficiali, sintomi simil-influenzali, grave affaticamento, sanguinamento nasale e

		cutaneo. In questi casi, il paziente deve interrompere il medicinale, evitare qualsiasi automedicazione con analgesici o antipiretici, e consultare un medico. Durante la terapia a lungo termine, occorre controllare regolarmente la conta ematica.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Reazioni di ipersensibilità con eruzioni cutanee e prurito, oltre ad attacchi di asma (possibilmente con calo della pressione arteriosa), aggravamento dell'asma, del broncospasmo, e della dispnea. In questo caso, il paziente deve informare immediatamente il medico e smettere di prendere Byfonden.
	Molto raro	Gravi reazioni di ipersensibilità generale. Possono presentarsi sotto forma di edema facciale, gonfiore della lingua, gonfiore della superficie interna della laringe con stenosi delle vie aeree, difficoltà respiratoria, tachicardia, caduta della pressione arteriosa, fino allo shock potenzialmente mortale. Se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi, anche al primo uso, consultare immediatamente un medico.  Durante l'uso di ibuprofene, sono stati osservati sintomi di meningite asettica con rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o annebbiamento della coscienza. I pazienti con malattie autoimmuni (LES, malattia mista del tessuto connettivo) sembrano essere predisposti.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Molto raro	Reazioni psicotiche, depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Non comune	Disturbi del sistema nervoso centrale come ad esempio cefalea, capogiri, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Disturbi della visione.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Raro	Tinnito.
<b>Patologie cardiache</b>	Molto raro	Palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico.
<b>Patologie vascolari</b>	Molto raro	Ipertensione arteriosa, vasculite.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Disturbi gastrointestinali come pirosi, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, diarrea, stipsi e lievi perdite di sangue gastrointestinali che possono causare anemia in casi eccezionali.
	Non comune	Ulcere gastrointestinali, potenzialmente con sanguinamento e perforazione. Stomatite ulcerosa, peggioramento di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4), gastrite.
	Molto raro	Esofagite, pancreatite, formazione di stenosi intestinali simil- diaframma. In presenza di forte dolore alla parte superiore dell'addome,



		di melena o di ematemesi, il paziente deve sospendere il medicinale e consultare immediatamente un medico.
<b>Patologie epatobiliari</b>	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, in particolare nella terapia a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Vari tipi di eruzioni cutanee.
	Molto raro	Reazioni bollose, tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica/sindrome di Lyell, alopecia. In casi eccezionali, durante un'infezione da varicella si possono avere infezioni cutanee gravi e complicanze dei tessuti molli (vedere anche "Infezioni e infestazioni").
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Raro	Raramente, si possono anche avere danno tissutale renale (necrosi papillare) e concentrazioni elevate di acido urico nel sangue.
	Molto raro	Formazione di edema, in particolare nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale, sindrome nefrosica, e nefrite interstiziale, possibile che può essere accompagnata da insufficienza renale acuta. Va quindi controllata regolarmente la funzione renale.

#### 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 : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono improbabili sintomi a dosi inferiori a 100 mg/kg.

#### **Sintomi**

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantità clinicamente importanti di FANS sviluppano solo nausea, vomito, dolore epigastrico, o più raramente diarrea. Sono inoltre possibili tinnito, cefalea, e sanguinamento gastrointestinale. Nelle forme più gravi di intossicazione, si osserva tossicità del sistema nervoso centrale, che si manifesta sotto forma di sonnolenza, e talvolta eccitazione, disorientamento o coma. Occasionalmente, i pazienti sviluppano convulsioni. I bambini possono anche sviluppare crampi mioclonici. Nelle intossicazioni gravi, si può avere acidosi metabolica, e prolungamento del tempo di protrombina o aumento del valore di INR, probabilmente a causa di interferenze con l'azione dei fattori della coagulazione circolanti. Possono verificarsi insufficienza renale acuta, danno epatico, svenimento, ipotensione, nistagmo, ipotermia, depressione respiratoria e cianosi. Negli asmatici è possibile un peggioramento dell'asma.

#### **Trattamento**

Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto e includere il mantenimento di vie aeree pervie e il monitoraggio dei segni cardiaci e vitali fino alla stabilizzazione. Considerare la somministrazione orale di carbone attivato se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica. Se frequenti o prolungate, le convulsioni devono essere trattate con diazepam o lorazepam per via endovenosa. Somministrare broncodilatatori per l'asma.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti antinfiammatori ed antireumatici, non steroidei, derivati dell'acido propionico

Codice ATC: M01AE01

Ibuprofene lisina è il sale di lisina di ibuprofene.

#### Meccanismo d'azione

Ibuprofene è un FANS derivato dell'acido propionico che ha dimostrato la propria efficacia attraverso l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo, ibuprofene riduce il dolore infiammatorio, il gonfiore e la febbre. Inoltre, ibuprofene inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica. Dopo la somministrazione orale, ibuprofene lisina si dissocia in acido ibuprofenico e lisina. La lisina non ha alcuna attività farmacologica riconosciuta. Le proprietà farmacologiche di lisina ibuprofene, dunque, sono equivalenti a quelle dell'acido ibuprofenico.

L'evidenza clinica dimostra che quando si assume la dose di 1 compressa da 684 mg di ibuprofene lisina (equivalente a ibuprofene 400 mg) gli effetti analgesici possono durare fino a 8 ore.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte dei dati di farmacocinetica ottenuti in seguito alla somministrazione dell'acido ibuprofenico valgono anche per lisina ibuprofene.

#### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, ibuprofene viene assorbito in parte nello stomaco, quindi completamente assorbito nell'intestino tenue. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1-2 ore dopo la somministrazione dell'acido ibuprofenico nella formulazione orale solida a rilascio immediato. Tuttavia, ibuprofene viene assorbito più rapidamente dal tratto gastrointestinale dopo la somministrazione di Byfonden, con le concentrazioni sieriche di picco raggiunte circa 30 minuti (T<sub>max</sub> mediano) dopo la somministrazione a digiuno (con riferimento allo studio di bioequivalenza UBI-540-16 del 2016).

#### Distribuzione

Legame alle proteine plasmatiche di circa il 99%.

#### Biotrasformazione

Ibuprofene viene metabolizzato nel fegato (idrossilazione, carbossilazione).

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione nei soggetti sani e in quelli con malattie epatica e renale è di 1,8-3,5 ore. I metaboliti farmacologicamente inattivi sono completamente eliminati, principalmente per via renale (90%), ma anche con la bile.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità subcronica e cronica di ibuprofene negli esperimenti su animali ha fatto registrare principalmente lesioni e ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Gli studi *in vitro* e *in vivo* non hanno fornito un'evidenza clinicamente rilevante di un potenziale mutageno di ibuprofene. Dagli studi condotti sul ratto e sul topo non è emersa alcuna evidenza di effetti cancerogeni di ibuprofene. Ibuprofene ha inibito l'ovulazione nel coniglio, e disturbato l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). Studi sperimentali hanno dimostrato che ibuprofene attraversa la placenta. Alle dosi tossiche per la madre, è stata osservata un'incidenza aumentata di malformazioni (difetti del setto ventricolare).

Ibuprofene può causare danni agli organismi acquatici.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina silicizzata

Copovidone

Sodio amido glicolato (tipo A)

Stearato di magnesio

*Film di rivestimento:*

Opadry II Bianco (ipromellosa; biossido di titanio [E171]; polidestrosio; talco; maltodestrina; trigliceridi a catena media)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in un blister con un foglio bianco di PVC/PVDC/Al, oppure alternativamente un foglio bianco rinforzato di PVC/PVDC/Al con uno strato di PET a prova di bambino. Byfonden 400 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni blister contenenti 10, 12, 20 o 24 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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**

Alkaloid-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče  
Slovenia

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

045538016 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL  
045538028 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL  
045538030 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL  
045538042 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL  
045538055 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL/PET  
045538067 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL/PET  
045538079 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL/PET  
045538081 - "684 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/PVDC/AL/PET

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**