

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BUSCOFEN 200 mg capsule molli
BUSCOFEN 200 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Comprese rivestite:

1 compressa contiene:
ibuprofene 200 mg

Capsule di gelatina molle:

1 capsula molle contiene:
ibuprofene 200 mg

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

3. FORME FARMACEUTICHE

Comprese rivestite
Capsule molli

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura (dolori mestruali, mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteoarticolari e muscolari).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Non somministrare ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

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 par. 4.4).

Comprese rivestite

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

1-2 compresse, due - tre volte al giorno, preferibilmente a stomaco pieno. Non superare comunque la dose di 1200 mg (6 compresse) al giorno. Non superare le dosi consigliate.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

Anziani

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

Pazienti con insufficienza renale

In presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

Capsule molli

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

1-2 capsule molli, due - tre volte al giorno, preferibilmente a stomaco pieno. Non superare comunque la dose di 1200 mg (6 capsule molli) al giorno. Non superare le dosi consigliate.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

Anziani

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

Pazienti con insufficienza renale

In presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

Buscofen non deve essere usato per più di 7 giorni. Se sono necessarie dosi più alte oppure se è richiesto un trattamento più prolungato, allora è necessario rivolgersi al proprio medico curante. Le

compresse rivestite e le capsule molli devono essere inghiottite senza masticare, preferibilmente con un po' di acqua. Si consiglia l'assunzione durante o dopo i pasti, particolarmente alle persone con disturbi gastrici.

3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.
- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Soggetti affetti da discrasie ematiche di origine sconosciuta, da porfiria, da ipertensione, da grave insufficienza coronarica incontrollata.
- Ulcera peptica grave o in fase attiva.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Soggetti con condizioni cliniche che determinino un aumento della tendenza al sanguinamento.
- In concomitanza di interventi chirurgici (comprese le operazioni dentistiche).
- Soggetti che abbiano subito significative perdite di liquidi (per vomito, diarrea o scarsa ingestione di liquidi).
- Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere par. 4.6).
- Bambini al di sotto dei 12 anni.

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'uso di Buscofen in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere par. 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come altri FANS, ibuprofene può mascherare segni di infezione.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

Anziani

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

Per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata dai pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come

warfarin, inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Buscofen il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8). Usare con cautela nei pazienti con difetti della coagulazione.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi 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. ≤ 1200 mg/die) siano associate ad 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.

Reazioni cutanee severe

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson e necrolisi tossica epidermica sono state riportate molto raramente, in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere esposti a più alto rischio; l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Il trattamento con Buscofen deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti renali

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole.

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali.

In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

È stata riscontrata tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. La somministrazione di FANS in questi pazienti può comportare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale. Ciò può condurre velocemente a scompenso 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 prendono diuretici e ACE inibitori. La sospensione della terapia con FANS solitamente viene seguita dal recupero dello stato di pretrattamento.

In caso di impiego prolungato sorvegliare la funzionalità renale particolarmente in caso di lupus eritematoso diffuso.

Disturbi respiratori

Buscofen deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo. Lo stesso dicasi per quei soggetti che hanno manifestato broncospasmo, dopo l'impiego di aspirina o altri FANS.

Reazioni di ipersensibilità

Analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), poliposi nasale o precedenti episodi di angioedema (vedere par. 4.2 e 4.8).

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale fortemente ridotta. In tali pazienti è opportuno ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato.

Ibuprofene può dare un innalzamento delle concentrazioni sieriche delle aminotransferasi, e di altri marker della funzionalità epatica, in pazienti senza precedenti evidenze di disturbi della funzione epatica. Questi di solito comprendono aumenti relativamente modesti e transitori rispetto al range normale. Se queste anomalie sono significative dal punto di vista clinico o se sono persistenti allora il trattamento con ibuprofene deve essere interrotto e la risposta a seguito dell'interruzione del trattamento deve essere monitorata.

Ibuprofene può causare ritenzione di sodio, potassio e acqua in pazienti che in precedenza non hanno mostrato segni di disturbi renali, a causa dell'effetto sulla perfusione renale.

Ciò può provocare edema o causare uno scompenso acuto della funzione cardiaca o ipertensione in soggetti predisposti. Pazienti a maggiore rischio di scompenso renale manifesto sono persone anziane, pazienti deidratati o ipovolemici, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi, sindrome nefrotica, insufficienza renale, quelli in trattamento con diuretici e pazienti che recentemente hanno subito un'operazione chirurgica.

L'interruzione del trattamento è solitamente seguita da un rapido ritorno allo stato della funzione renale pre-trattamento. Ibuprofene può anche interferire con gli effetti natriuretici dei diuretici. L'ibuprofene può mascherare sintomi (febbre, dolore, gonfiore) di una infezione.

Effetti ematologici

Ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e ha dato evidenza di prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani.

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene è stata osservata meningite asettica.

Sebbene sia più probabile che 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 (vedere par. 4.8).

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici. L'uso di Buscofen, come di qualsiasi altro farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere anche par. 4.6).

La somministrazione di Buscofen dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere utilizzato con cautela in associazione con:

- ***corticosteroidi***: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4);
- ***anticoagulanti***: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). È opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici;
- ***acido acetilsalicilico e altri FANS***: queste sostanze possono far aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo

termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). È comunque opportuno non associare ibuprofene con aspirina o altri FANS;

- agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4);
- diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Buscofen in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, periodicamente, da allora in poi;

- litio: la somministrazione contemporanea di litio e FANS provoca aumento dei livelli di litio nel sangue per ridotta eliminazione, con possibilità di raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia necessaria, monitorare la litiemia allo scopo di adattare la posologia del litio durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene;
- metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare di metotrexato e ridurre la clearance con conseguente aumento del rischio di tossicità;

aminoglicosidi: i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi;

- glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci;
- fenitoina: i FANS possono comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche della fenitoina;
- 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;
- ciclosporine: aumentano rischio di nefrotossicità con i FANS.
- inibitori della COX-2 e altri FANS: l'uso concomitante con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato per potenziale effetto additivo (vedere par. 4.4);
- estratti vegetali: Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento in associazione a FANS;
- mifepristone: a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS, 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;
- antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni;
- solfaniluree: i FANS possono aumentare l'effetto delle solfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti in trattamento con solfaniluree che assumevano ibuprofene;
- 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 ed altri FANS;
- ritonavir: è possibile un aumento della concentrazione dei FANS;

- *probenecid*: rallenta l'escrezione dei FANS con possibile aumento delle loro concentrazioni plasmatiche;
- *sulfonpirazone*: può ritardare l'escrezione di ibuprofene;
- *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 concomitantemente forti inibitori del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo e fluconazolo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava 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 inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se usato da donne in procinto di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere rispettivamente la più bassa e la più breve possibile.

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

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultante in travaglio ritardato o prolungato.

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

Allattamento

Nei pochi studi ad oggi disponibili, i FANS possono ritrovarsi nel latte materno in concentrazioni molto basse. I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

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 fertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

In seguito all'assunzione di ibuprofene è possibile la comparsa di effetti indesiderati come capogiro, sonnolenza, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio quando si guida una macchina o si usano macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antiinfiammatori non steroidei.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinali, talvolta fatali, in particolare negli anziani (vedere par. 4.4).

La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di Buscofen sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere par. 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Molto raramente sono state osservate anche pancreatiti.

Disturbi del sistema immunitario: in seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di *a*) reazione allergica non-specifica e anafilassi, *b*) reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea oppure *c*) disturbi a carico della cute, comprendenti rash di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens – Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Patologie cardiache e vascolari: in associazione con il trattamento con FANS sono stati riportati edema ed affaticamento, 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 par. 4.4).

Altri eventi avversi riportati con minore frequenza e per i quali non è stata necessariamente stabilita una causalità includono:

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica.

Disturbi psichiatrici: insonnia, ansia, depressione, stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso: mal di testa, parestesia, capogiri, sonnolenza, neurite ottica.

Infezioni ed infestazioni: rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disturbi autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico e connettivite mista) con sintomi di rigidità nucale, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere par. 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: broncospasmo, dispnea, apnea.

Patologie dell'occhio: rari casi di alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: udito compromesso, tinnito, vertigini.

Patologie epatobiliari: funzione epatica alterata, insufficienza epatica, epatite ed ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni bollose incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), reazioni di fotosensibilità e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) (frequenza non nota), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) (frequenza non nota).

Patologie renali e urinarie: danno della funzione renale e nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: malessere, affaticamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Tossicità

I segni ed i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

Sintomi

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

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni, e perdita della coscienza.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

Trattamento

Non esiste uno specifico antidoto per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro 1 ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro 1 ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotto antiinfiammatorio e antireumatico, non steroideo. Acido propionico e derivati.

Codice ATC: M01AE01

L'ibuprofene è un principio attivo analgesico antiflogistico non steroideo, che si è dimostrato efficace come inibitore della sintesi delle prostaglandine negli studi preclinici convenzionali sui modelli di infiammazione e di dolore. Nell'uomo l'ibuprofene riduce il dolore, il gonfiore e la febbre che possono risultare da o essere associati agli stadi infiammatori. Inoltre, l'ibuprofene inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da ADP (adenosinadifosfato) e quella collagene indotta.

L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine quindi diminuisce la pressione intrauterina di riposo, la pressione attiva e la frequenza della attività ciclica dell'utero come anche il rilascio delle prostaglandine nella circolazione sistemica.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Ibuprofene viene assorbito quasi completamente dal tratto gastro-intestinale a seguito della somministrazione orale.

Le massime concentrazioni plasmatiche di 8,3 µg/ml (32,4% CV) per R-ibuprofene e 8,0 µg/ml (26,1% CV) per S-ibuprofene sono state osservate entro 1,1 ora dalla somministrazione orale di ibuprofene.

La farmacocinetica di ibuprofene non è modificata dalla concomitante somministrazione di antiacidi. Ibuprofene si lega in maniera massiva alle proteine plasmatiche (> 98%) umane e alla albumina purificata alle concentrazioni terapeutiche.

Il volume di distribuzione a seguito di una singola somministrazione orale è di 0,1-0,2 L/kg.

Ibuprofene è soggetto ad una significativa inversione enantiomerica unidirezionale da R-ibuprofene a S-ibuprofene nell'uomo.

Questa reazione procede attraverso la formazione dell'acil-CoA-tioestere del 2-arilpropionato.

Ibuprofene è estensivamente metabolizzato nel fegato. I test in vitro suggeriscono che il citocromo CYP2C9 è il maggiore isoenzima P450 che media il metabolismo ossidativo dell'ibuprofene. Quattro differenti metaboliti di fase I (1-idrossi-ibuprofene, 2-idrossi-ibuprofene, 3-idrossi-ibuprofene e carbossi-ibuprofene) sono stati identificati nelle urine.

Un'ulteriore via metabolica di ibuprofene è la coniugazione con acido glucuronico.

Tutti i metaboliti identificati sono farmacodinamicamente inattivi.

A seguito della somministrazione orale di ibuprofene, 70-90% della dose è recuperata nelle urine come miscela di forme coniugate e non-coniugate dei metaboliti di ibuprofene, solo una minima quantità di farmaco è escreto immodificato.

L'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore, la clearance plasmatica è di circa 0,05 L/h/kg.

Ibuprofene dimostra una relazione non lineare tra la dose e la farmacocinetica totale dovuta alla saturazione del legame alle proteine nel range di dosaggio di 250-1200 mg.

Comunque, l'AUC dell'ibuprofene plasmatico non legato aumenta in proporzione diretta alla dose somministrata.

In pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi, le concentrazioni di ibuprofene sierico sono più basse, il volume di distribuzione come anche la clearance orale sono più alte rispetto che nei soggetti sani. Il legame proteico è ridotto.

I pazienti con cirrosi epatica mostrano emivite più lunghe ed una significativa maggiore AUC rispetto alle persone sane.

Bambini con fibrosi cistica mostrano una diminuzione delle concentrazioni massime plasmatiche e della AUC.

La clearance totale ed il volume di distribuzione sono maggiori rispetto ad individui sani, mentre l'emivita di eliminazione come anche il tempo di picco delle concentrazioni plasmatiche non è significativamente diversa.

Gli anziani (> 60 anni) hanno dimostrato una clearance significativamente più bassa rispetto alle persone più giovani. Nelle donne non ci sono differenze nella farmacocinetica tra giovani ed anziani.

Un altro studio non ha mostrato alcuna differenza nei parametri farmacocinetici tra maschi giovani e anziani.

La farmacocinetica di ibuprofene non è influenzata nei bambini che hanno ricevuto dosi tra 5 e 10 mg/kg o in bambini di età tra 3 e 10 anni.

Non si sono generalmente osservate differenze correlate all'età nell'assorbimento o nella emivita terminale di ibuprofene. Comunque i bambini minori di 2,5 anni hanno mostrato una clearance più alta paragonata a quella di bambini più grandi, questo è da correlarsi primariamente all'aumentato volume di distribuzione.

Una correlazione positiva tra le concentrazioni sieriche di ibuprofene e l'effetto analgesico può essere dimostrata da 1 a 3 ore dopo la somministrazione. Questo suggerisce che maggiori livelli plasmatici portano ad una aumentata analgesia.

La biodisponibilità delle compresse e delle capsule molli è circa equivalente a quella di una soluzione acquosa.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose singola negli animali non hanno rivelato alcuna evidenza di sensibilità significativa a ibuprofene per via orale.

I dati di tossicità a dose singola (DL₅₀-valori) dell'ibuprofene sono:

- nel topo: 320 mg/kg intraperitoneo
740 mg/kg orale
- nel ratto: 636 mg/kg orale
626 mg/kg intraperitoneo

La tossicità cronica e subcronica di ibuprofene si è manifestata negli animali con lesioni ed ulcere nel tratto gastro-intestinale.

La dose soglia per ibuprofene per ulcere era di 300 mg/kg/giorno nel topo (studio a 13 settimane) e di 180 mg/kg/giorno nel ratto (studio a 26 settimane).

La somministrazione orale di dose elevate di 540 mg/kg/giorno ha indotto moderate lesioni al rene e ulcere intestinali con peritonite.

La dose soglia per ulcere nei cani è 8 mg/kg/giorno.

Erosione ed ulcere del piloro e dell'antro sono state osservate post-mortem nei cani alla dose orale di 8 mg/kg e di 16 mg/kg al giorno per 30 giorni in assenza di sintomi clinici di tossicità. Queste reazioni sono attribuite alla azione sistemica di ibuprofene.

La maggiore sensibilità del cane può essere spiegata dalla concentrazione plasmatica più alta e più prolungata in questa specie.

Nel test di Ames e nel "sister-cromatid exchange test" l'ibuprofene non ha mostrato attività mutagenica.

Non è stato trovato potenziale carcinogenico nel topo trattato oralmente con 300 mg/kg/giorno di ibuprofene per 42 settimane, seguito poi da una riduzione della dose a 100 mg/kg/giorno dalla settimana 42 alla 80. Inoltre, non è stato riscontrato potenziale carcinogenico nei ratti trattati con 180 mg/kg/giorno per 56 settimane, seguito poi dalla somministrazione di 60 mg/kg/giorno per i rimanenti 2 anni di osservazione.

La somministrazione di dosi ulcerogeniche di ibuprofene a ratti e conigli non ha indotto tossicità embrio-fetale e non ha mostrato attività teratogenica. È stato dimostrato in entrambe le specie che ibuprofene attraversa la barriera placentare. I ratti in gravidanza erano più sensibili agli effetti ulcerogenici di ibuprofene con una dose soglia di 20 mg/kg.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite – blister da 20 compresse

Amido di mais, sodio carbossimetilamido, magnesio stearato, idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicol 6000, talco, titanio biossido, emulsione antischiuma.

Capsule molli – blister da 12 o 24 capsule

Macrogol 600, potassio idrossido, acqua depurata, gelatina, sorbitolo liquido parzialmente disidratato.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci

6.3. Periodo di validità

Compresse rivestite: 2 anni

Capsule molli: 3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite – blister da 20 compresse

Conservare a temperatura ambiente.

Capsule molli – blister da 12 o 24 capsule

Nessuna condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite

Astuccio contenente 2 blister in AL/PVC da 10 compresse.

Capsule molli

Astuccio contenente 1 blister in AL/PVC/PE/PVDC da 12 capsule molli o 2 blister in AL/PVC/PE/PVDC da 12 capsule molli.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A.

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse rivestite: A.I.C. n. 029396013

12 capsule molli: A.I.C. n. 029396037

24 capsule molli: A.I.C. n. 029396052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10.12.1996 / 10.12.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BUSCOFEN 400 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 bustina contiene:

ibuprofene sodico diidrato 512 mg, pari a ibuprofene 400 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di varia origine e natura (dolori mestruali, mal di testa, mal di denti, nevralgie, dolori osteoarticolari e muscolari).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Non somministrare ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

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 par. 4.4).

Adulti e adolescenti oltre i 12 anni

Una bustina 2 – 3 volte al giorno.

Non superare la dose di 1200 mg (3 bustine) nelle 24 ore.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

Anziani

I pazienti anziani devono attenersi alle dosi minime indicate.

Pazienti con insufficienza renale

In presenza di insufficienza renale l'eliminazione può essere ridotta e la posologia va di conseguenza adeguata.

Modo di somministrazione

Sciogliere il contenuto della bustina in un bicchiere d'acqua, mescolando con un cucchiaino fino a completa dissoluzione e bere immediatamente la soluzione.

Assumere il medicinale a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.
- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Soggetti affetti da discrasie ematiche di origine sconosciuta, da porfiria, da ipertensione, da grave insufficienza coronarica incontrollata.
- Ulcera peptica grave o in fase attiva.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Soggetti con condizioni cliniche che determinino un aumento della tendenza al sanguinamento.

- In concomitanza di interventi chirurgici (comprese le operazioni dentistiche).
- Soggetti che abbiano subito significative perdite di liquidi (per vomito, diarrea o scarsa ingestione di liquidi).
- Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere par. 4.6).
- Bambini al di sotto dei 12 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di Buscofen in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere par. 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Come altri FANS, ibuprofene può mascherare segni di infezione.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

Anziani

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

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

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

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

Per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedi sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale), in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata dai pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedi paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Buscofen il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn), poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi paragrafo 4.8). Usare con cautela nei pazienti con difetti della coagulazione.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

Reazioni cutanee severe

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson e necrolisi tossica epidermica sono state riportate molto raramente, in associazione con l'uso dei FANS (vedi paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere esposti a più alto rischio; l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Il trattamento con Buscofen deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti renali

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole.

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali.

In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

È stata riscontrata tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. La somministrazione di FANS in questi pazienti può comportare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale. Ciò può condurre velocemente a scompenso 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 prendono diuretici e ACE inibitori. La sospensione della terapia con FANS solitamente viene seguita dal recupero dello stato di pretrattamento.

In caso di impiego prolungato sorvegliare la funzionalità renale particolarmente in caso di lupus eritematoso diffuso.

Disturbi respiratori

Buscofen deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo. Lo stesso dicasi per quei soggetti che hanno manifestato broncospasmo, dopo l'impiego di aspirina o altri FANS.

Reazioni di ipersensibilità

Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), poliposi nasale o precedenti episodi di angioedema (vedere par. 4.2 e 4.8).

Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale fortemente ridotta. In tali pazienti è opportuno ricorrere al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato.

Ibuprofene può dare un innalzamento delle concentrazioni sieriche delle aminotransferasi, e di altri marker della funzionalità epatica, in pazienti senza precedenti evidenze di disturbi della funzione epatica. Questi di solito comprendono aumenti relativamente modesti e transitori rispetto al range normale. Se queste anomalie sono significative dal punto di vista clinico o se sono persistenti allora il trattamento con ibuprofene deve essere interrotto e la risposta a seguito dell'interruzione del trattamento deve essere monitorata.

Ibuprofene può causare ritenzione di sodio, potassio e acqua in pazienti che in precedenza non hanno mostrato segni di disturbi renali, a causa dell'effetto sulla perfusione renale.

Ciò può provocare edema o causare uno scompenso acuto della funzione cardiaca o ipertensione in soggetti predisposti. Pazienti a maggiore rischio di scompenso renale manifesto sono persone

anziane, pazienti deidratati o ipovolemici, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi, sindrome nefrotica, insufficienza renale, quelli in trattamento con diuretici e pazienti che recentemente hanno subito un'operazione chirurgica.

L'interruzione del trattamento è solitamente seguita da un rapido ritorno allo stato della funzione renale pre-trattamento. Ibuprofene può anche interferire con gli effetti natriuretici dei diuretici. L'ibuprofene può mascherare sintomi (febbre, dolore, gonfiore) di una infezione.

Effetti ematologici

Ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e ha dato evidenza di prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani.

Meningite asettica

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene è stata osservata meningite asettica. Sebbene sia più probabile che 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 (vedere par. 4.8).

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici. L'uso di Buscofen, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere anche par. 4.6).

La somministrazione di Buscofen dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Buscofen granulato per soluzione orale contiene:

- **Saccarosio:** usare con cautela in pazienti affetti da rara condizione ereditaria di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi. La dose massima giornaliera raccomandata di Buscofen contiene 6,44 g di saccarosio. Di ciò si deve tenere conto in caso di diabete mellito e di diete ipocaloriche.
- **Aspartame:** è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso in caso di fenilchetonuria (deficit dell'enzima fenilalanina idrossilasi) per il rischio legato all'accumulo dell'aminoacido fenilalanina.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere utilizzato con cautela in associazione con:

- **corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4);
- **anticoagulanti:** i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin (vedi paragrafo 4.4). È opportuno monitorare i pazienti in trattamento con cumarinici;
- **acido acetilsalicilico e altri FANS:** queste sostanze possono far aumentare il rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). È comunque opportuno non associare ibuprofene con aspirina o altri FANS;

- **agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere par. 4.4);
- **diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II:** i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o anziani) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Buscofen in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, periodicamente, da allora in poi;

- litio: la somministrazione contemporanea di litio e FANS provoca aumento dei livelli di litio nel sangue per ridotta eliminazione, con possibilità di raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia necessaria, monitorare la litiemia allo scopo di adattare la posologia del litio durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene;
- metotrexato: i FANS possono inibire la secrezione tubulare di metotrexato e ridurre la clearance con conseguente aumento del rischio di tossicità;

aminoglicosidi: i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi;

- glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci;
- fenitoina: i FANS possono comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche della fenitoina;
- 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;
- ciclosporine: aumentano rischio di nefrotossicità con i FANS.
- inibitori della Cox-2 e altri FANS: l'uso concomitante con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato per potenziale effetto additivo (vedere par. 4.4);
- estratti vegetali: Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento in associazione a FANS;
- mifepristone: a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS, 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;
- antibiotici chinolonici: dati su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con antibiotici chinolonici. I pazienti che prendono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni;
- solfaniluree: i FANS possono aumentare l'effetto delle solfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti in trattamento con solfaniluree che assumevano ibuprofene;
- 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 emofiliaci affetti da HIV in contemporaneo trattamento con zidovudina ed altri FANS;
- ritonavir: è possibile un aumento della concentrazione dei FANS;
- probenecid: rallenta l'escrezione dei FANS con possibile aumento delle loro concentrazioni plasmatiche;
- sulfonpirazone: può ritardare l'escrezione di ibuprofene;
- 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 concomitantemente forti inibitori

del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo e fluconazolo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto, di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il primo periodo di gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava 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 inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se usato da donne in procinto di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere rispettivamente la più bassa e la più breve possibile.

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

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
 - disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine risultante in travaglio ritardato o prolungato.

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

Allattamento

Nei pochi studi ad oggi disponibili, i FANS possono ritrovarsi nel latte materno in concentrazioni molto basse. I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

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 indagini sulla fertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

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

In seguito all'assunzione di ibuprofene è possibile la comparsa di effetti indesiderati come capogiro, sonnolenza, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio quando si guida una macchina o si usano macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antiinfiammatori non steroidei.

Patologie gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinali, talvolta fatali, in particolare negli anziani (vedere par. 4.4).

La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di Buscofen sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere par. 4.4).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Molto raramente sono state osservate anche pancreatiti.

Disturbi del sistema immunitario: in seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di *a*) reazione allergica non-specifica e anafilassi, *b*) reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea oppure *c*) disturbi a carico della cute, comprendenti rash di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens – Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Patologie cardiache e vascolari: in associazione con il trattamento con FANS sono stati riportati edema ed affaticamento, ipertensione e insufficienza cardiaca. Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere par. 4.4).

Altri eventi avversi riportati con minore frequenza e per i quali non è stata necessariamente stabilita una causalità includono:

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica.

Disturbi psichiatrici: insonnia, ansietà, depressione, stato confusionale, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso: mal di testa, parestesia, capogiri, sonnolenza, neurite ottica.

Infezioni e infestazioni: rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disturbi autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico e connettivite mista) con sintomi di rigidità nucale, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere par. 4.4).

Patologie dell'apparato respiratorio: broncospasmo, dispnea, apnea.

Patologie dell'occhio: rari casi di alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: udito compromesso, tinnito, vertigini.

Patologie epatobiliari: funzione epatica alterata, insufficienza epatica, epatite ed ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni bollose incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), reazioni di fotosensibilità e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) (frequenza non nota), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) (frequenza non nota).

Patologie renali e urinarie: danno della funzione renale e nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: malessere, affaticamento.

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

Tossicità

I segni ed i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

Sintomi

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

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

Trattamento

Non esiste uno specifico antidoto per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro 1 ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro 1 ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotto antiinfiammatorio e antireumatico, non steroideo. Acido propionico e derivati.

Codice ATC: M01AE01

L'ibuprofene è un principio attivo analgesico antiflogistico non steroideo, che si è dimostrato efficace come inibitore della sintesi delle prostaglandine negli studi preclinici convenzionali sui modelli di infiammazione e di dolore. Nell'uomo l'ibuprofene riduce il dolore, il gonfiore e la febbre che possono risultare da o essere associati agli stadi infiammatori. Inoltre, l'ibuprofene inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da ADP (adenosinadifosfato) e quella collagene indotta.

L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine quindi diminuisce la pressione intrauterina di riposo, la pressione attiva e la frequenza della attività ciclica dell'utero come anche il rilascio delle prostaglandine nella circolazione sistemica.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Ibuprofene viene assorbito quasi completamente dal tratto gastro-intestinale a seguito della somministrazione orale.

Le massime concentrazioni plasmatiche di 8,3 µg/ml (32,4% CV) per R-ibuprofene e 8,0 µg/ml (26,1% CV) per S-ibuprofene sono state osservate entro 1,1 ora dalla somministrazione orale di ibuprofene.

La farmacocinetica di ibuprofene non è modificata dalla concomitante somministrazione di antiacidi. Ibuprofene si lega in maniera massiva alle proteine plasmatiche (> 98%) umane e alla albumina purificata alle concentrazioni terapeutiche.

Il volume di distribuzione a seguito di una singola somministrazione orale è di 0,1-0,2 L/kg. Ibuprofene è soggetto ad una significativa inversione enantiomerica unidirezionale da R-ibuprofene a S-ibuprofene nell'uomo.

Questa reazione procede attraverso la formazione dell'acil-CoA-tioestere del 2-arilpropionato.

Ibuprofene è estensivamente metabolizzato nel fegato. I test in vitro suggeriscono che il citocromo CYP2C9 è il maggiore isoenzima P450 che media il metabolismo ossidativo dell'ibuprofene. Quattro differenti metaboliti di fase I (1-idrossi-ibuprofene, 2-idrossi-ibuprofene, 3-idrossi-ibuprofene e carbossi-ibuprofene) sono stati identificati nelle urine.

Un'ulteriore via metabolica di ibuprofene è la coniugazione con acido glucuronico.

Tutti i metaboliti identificati sono farmacodinamicamente inattivi.

A seguito della somministrazione orale di ibuprofene, 70-90% della dose è recuperata nelle urine come miscela di forme coniugate e non-coniugate dei metaboliti di ibuprofene, solo una minima quantità di farmaco è escreto immodificato.

L'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore, la clearance plasmatica è di circa 0,05 L/h/kg.

Ibuprofene dimostra una relazione non lineare tra la dose e la farmacocinetica totale dovuta alla saturazione del legame alle proteine nel range di dosaggio di 250-1200 mg.

Comunque, l'AUC dell'ibuprofene plasmatico non legato aumenta in proporzione diretta alla dose somministrata.

In pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi, le concentrazioni di ibuprofene serico sono più basse, il volume di distribuzione come anche la clearance orale sono più alte rispetto che nei soggetti sani. Il legame proteico è ridotto.

I pazienti con cirrosi epatica mostrano emivite più lunghe ed una significativa maggiore AUC rispetto alle persone sane.

Bambini con fibrosi cistica mostrano una diminuzione delle concentrazioni massime plasmatiche e della AUC.

La clearance totale ed il volume di distribuzione sono maggiori rispetto ad individui sani, mentre l'emivita di eliminazione come anche il tempo di picco delle concentrazioni plasmatiche non è significativamente diversa.

Gli anziani (> 60 anni) hanno dimostrato una clearance significativamente più bassa rispetto alle persone più giovani. Nelle donne non ci sono differenze nella farmacocinetica tra giovani ed anziani.

Un altro studio non ha mostrato alcuna differenza nei parametri farmacocinetici tra maschi giovani e anziani.

La farmacocinetica di ibuprofene non è influenzata nei bambini che hanno ricevuto dosi tra 5 e 10 mg/kg o in bambini di età tra 3 e 10 anni.

Non si sono generalmente osservate differenze correlate all'età nell'assorbimento o nella emivita terminale di ibuprofene. Comunque i bambini minori di 2,5 anni hanno mostrato una clearance più alta paragonata a quella di bambini più grandi, questo è da correlarsi primariamente all'aumentato volume di distribuzione.

Una correlazione positiva tra le concentrazioni sieriche di ibuprofene e l'effetto analgesico può essere dimostrata da 1 a 3 ore dopo la somministrazione. Questo suggerisce che maggiori livelli plasmatici portano ad una aumentata analgesia.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose singola negli animali non hanno rivelato alcuna evidenza di sensibilità significativa a ibuprofene per via orale.

I dati di tossicità a dose singola (DL₅₀-valori) dell'ibuprofene sono:

- nel topo: 320 mg/kg intraperitoneo
740 mg/kg orale
- nel ratto: 636 mg/kg orale
626 mg/kg intraperitoneo

La tossicità cronica e subcronica di ibuprofene si è manifestata negli animali con lesioni ed ulcere nel tratto gastro-intestinale.

La dose soglia per ibuprofene per ulcere era di 300 mg/kg/giorno nel topo (studio a 13 settimane) e di 180 mg/kg/giorno nel ratto (studio a 26 settimane).

La somministrazione orale di dose elevate di 540 mg/kg/giorno ha indotto moderate lesioni al rene e ulcere intestinali con peritonite.

La dose soglia per ulcere nei cani è 8 mg/kg/giorno.

Erosione ed ulcere del piloro e dell'antro sono state osservate post-mortem nei cani alla dose orale di 8 mg/kg e di 16 mg/kg al giorno per 30 giorni in assenza di sintomi clinici di tossicità. Queste reazioni sono attribuite alla azione sistemica di ibuprofene.

La maggiore sensibilità del cane può essere spiegata dalla concentrazione plasmatica più alta e più prolungata in questa specie.

Nel test di Ames e nel "sister-cromatid exchange test" l'ibuprofene non ha mostrato attività mutagena.

Non è stato trovato potenziale carcinogenico nel topo trattato oralmente con 300 mg/kg/giorno di ibuprofene per 42 settimane, seguito poi da una riduzione della dose a 100 mg/kg/giorno dalla settimana 42 alla 80. Inoltre, non è stato riscontrato potenziale carcinogenico nei ratti trattati con 180 mg/kg/giorno per 56 settimane, seguito poi dalla somministrazione di 60 mg/kg/giorno per i rimanenti 2 anni di osservazione.

La somministrazione di dosi ulcerogeniche di ibuprofene a ratti e conigli non ha indotto tossicità embrio-fetale e non ha mostrato attività teratogenica. È stato dimostrato in entrambe le specie che ibuprofene attraversa la barriera placentare. I ratti in gravidanza erano più sensibili agli effetti ulcerogenici di ibuprofene con una dose soglia di 20 mg/kg.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo riassunto delle caratteristiche del prodotto (vedi paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarosio, potassio bicarbonato, aroma arancia, acesulfame potassio, aspartame.

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Bustine termosaldate in poliaccoppiato carta/polietilene/alluminio/surlyn.

BUSCOFEN 400 mg granulato per soluzione orale si presenta in confezioni da 10 bustine.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A.

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BUSCOFEN 400 mg granulato per soluzione orale - 10 bustine: A.I.C. n. 029396049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.05.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco