RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLESSORIL 200 mg capsule molli
FLESSORIL 400 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 200 mg di ibuprofene.
Ogni capsula molle contiene 400 mg di ibuprofene.

Eccipiente(i) con effetti noti: sorbitolo (E420).
FLESSORIL 200 mg contiene 58,1 mg di sorbitolo per capsula.
FLESSORIL 400 mg contiene 100,7 mg di sorbitolo per capsula.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

FLESSORIL 200 mg: capsule ovali trasparenti, di colore rosa (rosso carminio) (di circa 13 x 8 mm)
FLESSORIL 400 mg: capsule ovali trasparenti, di colore rosa/rosso (rosso carminio) (di circa 15 x 10 mm)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FLESSORIL è indicato per il trattamento sintomatico di cefalee, emicrania, dolore dentale, mal di schiena, dismenorrea, dolore muscolare, nevralgia, ,raffreddori accompagnati da febbre e influenza.

FLESSORIL 400 mg è raccomandato per adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni (peso corporeo pari o superiore a 40 kg).

Data la quantità di principio attivo contenuta in una capsula, FLESSORIL 200 mg è raccomandato per adulti e bambini di età superiore ai 6 anni (peso corporeo pari o superiore a 20 kg).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Esclusivamente per somministrazione orale e impiego a breve termine.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni (peso corporeo pari o superiore a 40 kg)
Deve essere usata la dose minima efficace per il tempo minimo necessario ad alleviare i sintomi.

Gli adulti devono rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano, o se il prodotto è necessario per più di 10 giorni.

Consultare il medico se negli adolescenti (di età superiore ai 12 anni) il medicinale è necessario per più di 3 giorni o se i sintomi peggiorano.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose raccomandata è 200 mg o 400 mg di ibuprofene, fino a tre volte al giorno secondo necessità.

L'intervallo tra due dosi deve essere di almeno 4 ore.

Non superare la dose di 1200 mg nelle 24 ore.

Bambini di età superiore ai 6 anni (peso corporeo ≤ 39 kg)
Per i bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni è raccomandato il prodotto contenente 200 mg di ibuprofene.

FLESSORIL 200 mg deve essere usato solo in bambini di peso corporeo pari ad almeno 20 kg. La dose totale massima giornaliera di ibuprofene è di 20-30 mg per kg di peso corporeo, suddivisa in 3-4 dosi singole, a intervalli di dosi di 6-8 ore. Non superare la dose massima giornaliera raccomandata. Non superare la dose totale di 30 mg/kg di ibuprofene nelle 24 ore. Nei bambini, per FLESSORIL 200 mg valgono le seguenti istruzioni di somministrazione:

Peso corporeo	**Dose singola in numero di capsule**	**Dose massima giornaliera in numero di capsule**
Bambini dai 20 ai 29 kg	1 capsula di FLESSORIL 200 mg (ibuprofene 200 mg)	3 (equivalenti a 600 mg di ibuprofene)
Bambini dai 30 ai 39 kg	1 capsula di FLESSORIL 200 mg (ibuprofene 200 mg)	4 (equivalenti a 800 mg di ibuprofene)

Consultare il medico se in bambini di età superiore ai 6 anni il medicinale è necessario per più di 3 giorni o se i sintomi peggiorano.

Bambini di età inferiore ai 6 anni (peso corporeo < 20 kg)
FLESSORIL 200 mg e FLESSORIL 400 mg non sono adatti a bambini di età inferiore ai 6 anni (peso corporeo < 20 kg), a causa della quantità di principio attivo contenuta in una capsula.

Anziani
Il dosaggio per gli anziani è lo stesso di quello per gli adulti, ma è necessario prestare maggiore cautela (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica o danno renale
Nei pazienti con danno renale o compromissione epatica da lieve a moderata non è necessaria una riduzione della dose, tuttavia è necessario prestare maggiore cautela (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Le capsule devono essere ingerite intere con una quantità sufficiente di liquido.

La capsula può essere assunta durante o lontano dai pasti. L'assunzione durante i pasti o subito dopo i pasti può ritardare l'inizio dell'azione. Tuttavia, l'assunzione durante i pasti migliora la tollerabilità del prodotto e riduce la probabilità di problemi gastrointestinali.

Si possono ridurre gli effetti indesiderati utilizzando la più bassa dose efficace per il più breve periodo necessario al controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Pazienti con un'anamnesi di reazioni di ipersensibilità (per esempio broncospasmo, asma, rinite, angioedema o orticaria) associate all'assunzione di acido acetilsalicilico (ASA) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- Presenza o anamnesi di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento dimostrati);
- Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale correlata a precedente terapia con FANS;
- Disturbi dell'emocoagulazione e dell'emopoiesi;
- Pazienti con grave insufficienza epatica, grave insufficienza renale o grave insufficienza cardiaca (NYHA classe IV). Vedere anche paragrafo 4.4;
- Durante l'ultimo trimestre di gravidanza esiste il rischio di chiusura prematura del dotto arterioso fetale, con possibile ipertensione polmonare persistente. Il travaglio può essere ritardato e avere una durata maggiore, con una maggior tendenza al sanguinamento sia per la madre sia per il bambino (vedere paragrafo 4.6).

FLESSORIL 200 mg non è adatto per bambini di età inferiore ai 6 anni (peso corporeo < 20 kg), a causa della quantità di principio attivo contenuta in una capsula.

FLESSORIL 400 mg non è adatto a bambini di età inferiore ai 12 anni (peso corporeo < 40 kg), a causa della quantità di principio attivo contenuta in una capsula.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere limitati usando la dose minima efficace per la durata minima necessaria a controllare i sintomi (vedere il rischio gastrointestinale (GI) e cardiovascolare di seguito).

Popolazione pediatrica
Esiste un rischio di danno renale in bambini e adolescenti disidratati.

Anziani
Gli anziani presentano una aumentata frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamenti e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.8).

Effetti respiratori
In pazienti affetti da asma bronchiale o malattia allergica o con un'anamnesi di questi disturbi può peggiorare il broncospasmo. Prestare cautela in pazienti che soffrono di rinite allergica, polipi nasali o disturbi respiratori ostruttivi cronici, perché in questi pazienti esiste un maggior rischio di reazioni allergiche.

Altri FANS
L'uso concomitante di ibuprofene e altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Lupus eritematoso sistemico e connettivite mista
Il lupus eritematoso sistemico e la connettivite mista aumentando il rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

Effetti renali
Sussiste un rischio di danno renale perché la funzione renale può peggiorare ulteriormente (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si raccomanda il monitoraggio della funzione renale nei pazienti a rischio, ad esempio pazienti con insufficienza cardiaca e renale, pazienti trattati con diuretici o in caso di disidratazione di qualsiasi eziologia.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare la combinazione di vari principi attivi per alleviare il dolore, può determinare danni renali permanenti, con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Il rischio può aumentare in caso di stress fisico associato a perdita di sali e disidratazione. Pertanto, deve essere evitata.

Effetti epatici
Disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In caso di somministrazione prolungata sono consigliabili il controllo della conta ematica e il monitoraggio regolare della funzione renale ed epatica. È opportuno interrompere la terapia con ibuprofene in caso di deterioramento della funzione epatica correlata alla sua somministrazione. Di solito, dopo l'interruzione del trattamento lo stato di salute si normalizza. È anche opportuno un monitoraggio occasionale della glicemia.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari
È necessaria cautela (discuterne anche con il medico o farmacista) prima di iniziare il trattamento in pazienti con un'anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché in associazione alla terapia con FANS sono state segnalate ritenzione idrica, ipertensione ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare in dose elevata (2400 mg/giorno) può essere associato a un leggero aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che una dose bassa di ibuprofene (es. ≤ 1200 mg/giorno) sia associata a un maggior rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-III), cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene solo dopo attenta valutazione e devono essere evitate dosi alte (2400 mg/giorno).

Deve inoltre essere fatta un'attenta considerazione prima di iniziare trattamenti a lungo termine di pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (per esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), specialmente se sono richiesti alti dosaggi di Ibuprofene (2400 mg/giorno).

Compromissione della fertilità femminile
Esistono evidenze che i farmaci che inibiscono la cicloossigenasi/la sintesi delle prostaglandine possano compromettere la fertilità femminile mediante un effetto sull'ovulazione. Tale effetto è reversibile dopo interruzione del trattamento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che stanno effettuando una valutazione della propria fertilità deve essere valutata la sospensione della terapia con ibuprofene.

Effetti gastrointestinali
I FANS devono essere somministrati con cautela in pazienti con un'anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn), perché questi disturbi possono essere esacerbati (vedere paragrafo 4.8).

Sanguinamenti, ulcerazioni o perforazioni gastrointestinali (GI) potenzialmente fatali sono state segnalate con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi premonitori o un'anamnesi precedente di eventi gastrointestinali (GI).

All'aumentare delle dosi dei FANS, il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinali (GI) è maggiore nei pazienti con un'anamnesi di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento alla dose minima disponibile. Per questi pazienti, nonché per i pazienti che richiedono l'uso concomitante di basse dosi di acido acetilsalicilico o di altri principi attivi che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere di seguito e paragrafo 4.5), si deve valutare la terapia combinata con agenti protettivi (es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica).

I pazienti con un'anamnesi di tossicità gastrointestinale (GI), in particolare gli anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente sanguinamento gastrointestinale (GI)), in particolare durante le fasi iniziali del trattamento.

Si consiglia di prestare cautela nei pazienti che ricevono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (GI), quali i corticosteroidi orali, anticoagulanti quali il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antipiastrinici quali l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Se si verifica un'emorragia o un'ulcerazione gastrointestinale (GI) in pazienti che assumono ibuprofene, il trattamento deve essere interrotto.

Reazioni cutanee severe
Raramente, in associazione all'uso di FANS sono state riportate gravi reazioni cutanee, alcune fatali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio di sviluppare queste reazioni all'inizio della terapia: nella maggioranza dei casi le reazioni insorgono entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. La terapia con ibuprofene deve essere interrotta non appena compaiano i segni e i sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzioni cutanee, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Altre note
L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per la cefalea può peggiorare il disturbo. Se si verificasse o si sospettasse questa situazione, è necessario rivolgersi al medico ed interrompere il trattamento. Si deve sospettare una diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci nei pazienti con cefalee frequenti o quotidiane nonostante (o in conseguenza a) l'uso regolare di farmaci per la cefalea.

In conseguenza del concomitante consumo di alcol, gli effetti indesiderati del principio attivo, in particolare quelli concernenti il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale, potrebbero essere aumentati durante l'uso di FANS.

L'ibuprofene può mascherare i sintomi di un'infezione (febbre, dolore e gonfiore).

Eccipienti
FLESSORIL 200 mg contiene 58,1 mg di sorbitolo per capsula.
FLESSORIL 400 mg contiene 100,7 mg di sorbitolo per capsula.
I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere il medicinale.
FLESSORIL 200 mg contiene 16 mg di potassio per capsula.
FLESSORIL 400 mg contiene 32 mg di potassio per capsula.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante con altri FANS, compresi gli inibitori specifici della cicloossigenasi-2, aumentano il rischio di reazioni avverse.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'ibuprofene (analogamente agli altri FANS) non deve essere usato in associazione con:

- *Acido acetilsalicilico:* la somministrazione contemporanea di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento degli effetti indesiderati. Dati sperimentali suggeriscono che, assunto in concomitanza, l'ibuprofene può in modo competitivo inibire l'effetto dell'acido acetil salicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica.
  Anche se ci sono incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine, di ibuprofene può ridurre l'effetto cardioprotettivo di acido acetilsalicilico a basso dosaggio non può essere esclusa.

  Non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti in caso di uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- *Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2:* evitare l'uso concomitante di due o più FANS, perché ciò potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

L'ibuprofene deve essere usato con cautela in associazione a:

- *Corticosteroidi:* perché possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- *Antipertensivi e diuretici:* perché i FANS possono ridurre l'effetto di tali farmaci. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con danno renale) la co-somministrazione di un ACE inibitore, di bloccanti dei recettori beta o di antagonisti dell'angiotensina II e agenti che inibiscono la cicloossigenasi possono determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Pertanto, questa combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzione renale dopo l'avvio della terapia concomitante e in seguito periodicamente. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.
- *Diuretici risparmiatori di potassio*: La somministrazione concomitante di ibuprofene e diuretici risparmiatori di potassio può provocare iperpotassiemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).
- *Anticoagulanti*: I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, quali il warfarin (vedere paragrafo 4.4).
- *Agenti antipiastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)):* Possono aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- *Glicosidi cardiaci:* I FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, diminuire la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi.
- *Litio:* Esistono evidenze di un possibile aumento dei livelli plasmatici di litio.
- *Metotressato*: Esistono evidenze di un possibile aumento dei livelli plasmatici di metotressato e di un aumento del suo effetto tossico, in particolare gli effetti tossici ematologici.
- *Baclofene:* vi sono dati clinici che indicano che i FANS possono aumentare il livello plasmatico di questo farmaco.
- *Ciclosporina:* Aumento del rischio di nefrotossicità.
- *Mifepristone:* I FANS non devono essere usati per 8-12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone, in quanto possono ridurre il suo effetto.
- *Tacrolimus:* Possibile aumento del rischio di nefrotossicità quando i FANS sono somministrati con tacrolimus.
- *Zidovudina:* Aumento del rischio di tossicità ematologica quando i FANS sono somministrati contemporaneamente con zidovudina. Esistono evidenze di un maggior rischio di emartrosi ed ematoma in emofiliaci HIV positivi che ricevono un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- *Antibiotici chinolonici:* Dati da studi su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un maggior rischio di sviluppare convulsioni.
- *Derivati della sulfanilurea:* sperimentazioni cliniche hanno indicato interazioni tra i farmaci antinfiammatori non steroidei e gli antidiabetici (sulfaniluree). Sebbene fino ad ora non siano state descritte interazioni tra l'ibuprofene e le sulfaniluree, in caso di assunzione concomitante si raccomanda un controllo dei valori della glicemia a scopo precauzionale.
- *Sulfinpirazone, probenecid:* I medicinali contenenti probenecid o sulfinpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.
- *Aminoglicosidi: poiché l'ibuprofene può diminuire la clearance degli aminoglicosidi, la cosomministrazione può aumentare il rischio di nefrotossicità e ototossicità.*
- *Pemetrexed:* la somministrazione concomitante può aumentare gli effetti tossici di pemetrexed.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale.

I dati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali ai quali erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

L'ibuprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario. Se l'ibuprofene è usato da donne che stanno tentando di concepire, o durante il primo o il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta quanto più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Nel 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 a insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:
  - un possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che potrebbe verificarsi anche a dosi molto basse;
  - un'inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, l'ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento
In studi limitati, l'ibuprofene è stato ritrovato nel latte materno a concentrazione molto bassa; è poco probabile che abbia effetti negativi sul neonato allattato.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità
Ci sono alcune evidenze che i farmaci che inibiscono la cicloossigenasi/la sintesi delle prostaglandine possano compromettere la fertilità femminile mediante un effetto sull'ovulazione. Tale effetto è reversibile dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono previsti alla dose e alla durata della terapia raccomandate.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella riassume le reazioni avverse al farmaco di ibuprofene divisi in gruppi secondo MedDRA terminologia insieme con la loro frequenza: molto comune (≥1 / 10); comune (≥1 / 100, <1/10); non comune (≥1 / 1.000 a <1/100); rara (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000); molto raro (<1 / 10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
L'elenco dei seguenti effetti avversi relativi a quelli osservati con ibuprofene a dosi da farmaco da banco per l'impiego a breve termine. Nel trattamento di condizioni croniche o nel trattamento a lungo termine possono verificarsi ulteriori effetti avversi.

Gli eventi avversi osservati più frequentemente sono di natura gastrointestinale. Gli eventi avversi sono per lo più dose-dipendente, in particolare il rischio di insorgenza di sanguinamento gastrointestinale dipende dal range di dosaggio e la durata del trattamento.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto rara	Disturbi ematopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). I primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere superficiali in bocca, sintomi simil-influenzali, grave spossatezza, sanguinamenti ed ecchimosi di origine sconosciuta.
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità[1] che consistono in:
	Non comune	Orticaria, prurito
	Molto rara	Reazioni gravi di ipersensibilità I sintomi possono essere: gonfiore del viso, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o grave shock).
	Non nota	Reattività delle vie respiratorie che comprende asma, asma aggravata, broncospasmo o dispnea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
	Molto rara	Meningite asettica[2]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Compromissione dell'udito
Patologie cardiache	Non nota	Insufficienza cardiaca ed edema
Patologie vascolari	Non nota	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Dolore addominale, dispepsia e nausea
	Rara	Diarrea, flatulenza, stipsi e vomito

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto rara	Ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, melena, ematemesi, talvolta fatali, in particolare negli anziani. (vedere paragrafo 4.4) Stomatite ulcerosa, gastrite
	Non nota	Esacerbazione della colite ulcerosa e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Molto rara	Disturbi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Varie eruzioni cutanee
	Molto rara	Possono verificarsi forme di reazioni cutanee gravi, quali le reazioni bollose, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson, l'eritema multiforme e la necrolisi epidermica tossica
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) , reazioni di fotosensibilità, pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)
Patologie renali e urinarie	Molto rara	Insufficienza renale acuta, necrosi papillare, specialmente in caso di impiego a lungo termine, associata ad aumento dell'urea sierica ed edema
	Non nota	Insufficienza renale
Esami diagnostici	Molto rara	Riduzione dei livelli di emoglobina

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene (in particolare a dose elevata di 2400 mg/giorno) può essere associato a un leggero aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

[1]Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, che possono consistere in

a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi;
b) reattività del tratto respiratorio, per esempio, asma, asma aggravata, broncospasmo, dispnea;
c) disturbi della pelle assortiti, tra cui eruzioni cutanee di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema, e più raramente dermatiti esfoliative e bollose (tra cui necrolisi epidermica ed eritema multiforme).

[2] Il meccanismo patogenetico della meningite asettica indotta da farmaci non è pienamente compreso. Tuttavia, i dati disponibili sulle meningiti asettiche indotte da FANS conduce ad una reazione di ipersensibilità (a causa di una relazione temporale con l'assunzione del medicinale, e la scomparsa dei sintomi dopo la sospensione del medicinale). Da segnalare, singoli casi di sintomi di meningite asettica (come torcicollo, mal di testa, nausea, vomito, febbre e disorientamento) sono stati osservati durante il trattamento con ibuprofene, in pazienti con disturbi autoimmuni esistenti (come il lupus eritematoso sistemico, malattia del tessuto connettivo misto).

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

Nei bambini l'ingestione di più di 400 mg/kg può provocare sintomi. Negli adulti l'effetto dose-risposta è meno chiaro. L'emivita nel sovradosaggio è di 1,5-3 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sintomi
La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantità clinicamente importanti di FANS sviluppa solo nausea, vomito, dolore epigastrico o, più raramente, diarrea. Sono anche possibili tinnito, cefalea e sanguinamento gastrointestinale. In caso di avvelenamento più grave, si osserva tossicità del sistema nervoso centrale, che si manifesta come sonnolenza e occasionalmente come eccitazione e disorientamento o coma. A volte i pazienti sviluppano convulsioni. In caso di avvelenamento grave è possibile che si verifichi acidosi metabolica e il tempo di protrombina/INR può essere prolungato, probabilmente a causa dell'interferenza con l'attività dei fattori della coagulazione circolanti. Possono verificarsi insufficienza renale acuta e danno epatico. Negli asmatici è possibile esacerbazione dell'asma.

Gestione
La gestione deve essere sintomatica e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio dei parametri cardiaci e vitali fino alla stabilizzazione. Valutare la somministrazione di carbone attivo 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. In caso di asma, somministrare broncodilatatori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01

L'ibuprofene è un FANS derivato dall'acido propionico che ha dimostrato efficacia inibendo la sintesi delle prostaglandine. Nell'uomo l'ibuprofene riduce il dolore, l'infiammazione e la febbre. Inoltre, l'ibuprofene inibisce reversibilmente l'aggregazione piastrinica.

Evidenze cliniche dimostrano che dopo l'assunzione di 400 mg di ibuprofene gli effetti analgesici possono durare fino a 8 ore.

Dati sperimentali suggeriscono che, assunto in concomitanza, l'ibuprofene può in modo competitivo inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica. Alcuni studi di farmacodinamica mostrano che quando singole dosi di ibuprofene 400 mg sono state assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg) si è osservato un effetto inferiore dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica.

Anche se ci sono incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione nella pratica clinica, la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine, di ibuprofene può ridurre l'effetto cardioprotettivo di acido acetilsalicilico a basso dosaggio non può essere esclusa.

Non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti in caso di impiego occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è ben assorbito dal tratto gastrointestinale. L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche.

FLESSORIL contiene ibuprofene disciolto in un solvente idrofilo all'interno di un involucro di gelatina. Dopo l'ingestione, l'involucro di gelatina si disintegra nei succhi gastrici rilasciando immediatamente l'ibuprofene solubilizzato per l'assorbimento. Il picco medio di concentrazione plasmatica è raggiunto circa 30 minuti dopo la somministrazione in caso di assunzione a stomaco vuoto.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il picco medio di concentrazione plasmatica per le compresse di ibuprofene viene raggiunto circa 1-2 ore dopo la somministrazione. Un confronto diretto tra ibuprofene in forma di capsula liquida e ibuprofene in forma di compressa ha indicato che il picco medio di concentrazione plasmatica viene raggiunto a una velocità più che doppia nel caso della capsula liquida (32,5 minuti) rispetto alla compressa (90 minuti). In caso di assunzione durante i pasti, i picchi dei livelli plasmatici possono essere ritardati.

L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato originando due metaboliti principali, escreti principalmente attraverso i reni come tali o come coniugati, insieme ad una quantità trascurabile di ibuprofene non modificato. L'escrezione da parte dei reni è rapida e completa.

L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

Negli anziani non si osservano differenze significative nel profilo farmacocinetico.

In studi limitati, l'ibuprofene è stato riscontrato nel latte materno a concentrazioni molto basse.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili informazioni pertinenti aggiuntive rispetto a quelle contenute in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 600
Potassio idrossido 85% (E525)
Gelatina
Acqua purificata
Sorbitolo liquido, parzialmente disidratato (E420)
Rosso carminio 43% (E120)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25ºC. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio, scatola di carta pieghevole

Formato della confezione:
FLESSORIL 200 mg: 12, 24 capsule molli
FLESSORIL 400 mg: 10, 12, 20, 30 capsule molli

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sanofi S.p.A.
Viale L. Bodio 37/b
20158 Milano

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

043554017 – "200 mg capsule, molli" 12 capsule in blister pvc/pvdc/Al
043554029 – "200 mg capsule, molli" 24 capsule in blister pvc/pvdc/Al
043554031 – "400 mg capsule, molli" 10 capsule in blister pvc/pvdc/Al
043554043 – "400 mg capsule, molli" 12 capsule in blister pvc/pvdc/Al
043554056 – "400 mg capsule, molli" 20 capsule in blister pvc/pvdc/Al
043554068 – "400 mg capsule, molli" 30 capsule in blister pvc/pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 dicembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).