

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EIREN 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EIREN 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di ibuprofene.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco, rotonde, biconvesse con linea d'incisione per rompere la compressa su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico a breve termine di:

- dolore da lieve a moderato

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Deve essere impiegata la dose minima efficace per il tempo minimo necessario per alleviare i sintomi. La dose dell'ibuprofene è basata sul peso corporeo e sull'età. Gli intervalli fra le somministrazioni dipendono dai sintomi e dalla dose massima giornaliera totale. Deve essere applicato un intervallo di almeno 6 ore. La dose raccomandata non deve essere superata.

La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

EIREN 400 mg compresse rivestite con film

Età	Dose singola	Dose massima giornaliera
12-15 anni	½ compressa (equivalente a 200 mg di ibuprofene)	1 ½ compresse (equivalente a 600 mg di ibuprofene)
oltre 15 anni	½-1 compressa (equivalente a 200-400 mg di ibuprofene)	3 compresse (equivalenti a 1200 mg di ibuprofene)

Per uso a breve termine

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.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 4 giorni negli adulti, o se i sintomi dovessero peggiorare deve essere consultato il medico.

Gruppi particolari di pazienti

Anziani:

Non è richiesto un aggiustamento specifico della dose. A causa del possibile profilo di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4), i pazienti anziani devono essere monitorati con particolare attenzione.

Insufficienza renale:

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

Insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2):

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

Bambini e adolescenti:

Per l'uso nei bambini e negli adolescenti, vedere anche paragrafo 4.3.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con acqua.

Nei pazienti con sensibilità gastrica si raccomanda l'assunzione di ibuprofene durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

EIREN 400 mg compresse rivestite con film è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- reazioni note di broncospasmo, asma, rinite, angioedema od orticaria a seguito di precedente assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)
- disturbi non precisati della formazione del sangue
- ulcera peptica/emorragia attiva o anamnesi di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento)
- anamnesi di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS
- emorragia cerebrovascolare o altri tipi di emorragia attiva
- funzione epatica o renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min)
- grave insufficienza cardiaca (IV Classe NYHA; vedere anche paragrafo 4.4)
- grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi)
- durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

EIREN 400 mg compresse rivestite con film

Il farmaco è controindicato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 12 anni di età, poiché questo dosaggio non è adatto a causa dell'elevata quantità di principio attivo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la più bassa dose efficace per il tempo minimo necessario ad ottenere il controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i capitoli sottostanti dedicati ai rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Sicurezza gastrointestinale

Esiste un forte legame tra la dose e l'emorragia gastrointestinale grave.

L'uso concomitante di ibuprofene e FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 deve essere evitato.

Anziani: i pazienti anziani sono soggetti a un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragia e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

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

Nei pazienti con anamnesi di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e negli anziani il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è maggiore con l'aumento delle dosi di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. È opportuno considerare l'uso concomitante di agenti protettivi (per es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) sia per questi pazienti sia per i pazienti che assumono in concomitanza basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riferire qualsiasi sintomo di natura gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. È necessaria cautela nel trattamento di pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

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

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

I pazienti che soffrono di 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 solo dopo un'attenta valutazione e devono essere evitate dosi elevate (2400 mg/die).

Un'analoga cautela è necessaria anche prima di iniziare il trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (per es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), in particolare se sono necessarie dosi elevate di ibuprofene (2400 mg/die).

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con *EIREN 400 mg*. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico.

Effetti renali

Deve essere prestata cautela nei confronti dei pazienti disidratati. Esiste il rischio di insufficienza renale soprattutto nei bambini disidratati, negli adolescenti e negli anziani.

Come con altri FANS, la somministrazione a lungo termine di ibuprofene ha provocato necrosi papillare e altri cambiamenti patologici nel rene. Tossicità renale è stata osservata anche in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della normale perfusione renale. In questi pazienti la somministrazione di un FANS può determinare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, in secondo luogo, del flusso sanguigno renale, che può causare insufficienza renale. I soggetti maggiormente a rischio sono i pazienti con insufficienza renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, gli anziani e i pazienti che assumono diuretici o ACE-inibitori. I sintomi sono normalmente reversibili dopo la sospensione del FANS.

Per i pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca, utilizzare la dose efficace più bassa per il minor tempo possibile e monitorare la funzionalità renale, specialmente nei pazienti trattati a lungo termine (vedere anche paragrafo 4.3).

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR)

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

Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi).

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicazioni infettive cutanee e dei tessuti molli. Finora, non è stato possibile escludere che i FANS contribuiscano al peggioramento di queste infezioni. Si raccomanda pertanto di non utilizzare *EIREN 400 mg compresse rivestite con film* in caso di varicella.

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

EIREN 400 mg compresse rivestite con film può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando *EIREN 400 mg compresse rivestite con film* è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Meningite asettica

È stata osservata in rare occasioni meningite asettica in pazienti in terapia con ibuprofene. Sebbene sia più probabile che si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e malattie del tessuto connettivo correlate, è stato riportato in pazienti che non hanno una malattia cronica sottostante.

È richiesta particolare cautela in pazienti che presentano:

- lupus eritematoso sistemico (LES) e malattia mista del tessuto connettivo (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e disturbi misti del tessuto connettivo può esserci un aumentato rischio di meningite asettica.)
- disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (per es. porfiria acuta intermittente)
- disturbi gastrointestinali o malattie intestinali infiammatorie croniche (colite ulcerosa, morbo di Crohn)
- ipertensione e/o insufficienza cardiaca

- funzionalità renale compromessa (poiché può verificarsi un deterioramento acuto della funzione renale in pazienti con malattia renale preesistente)
- disidratazione
- funzione epatica compromessa
- febbre da fieno, polipi nasali o patologie respiratorie ostruttive croniche poiché esiste per loro un aumento del rischio di reazioni allergiche. Queste possono manifestarsi come attacchi di asma (cosiddetta asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria
- allergie ad altre sostanze, poiché esiste per loro un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità anche con l'uso di *EIREN 400mg compresse rivestite con film*.
- direttamente dopo chirurgia maggiore

Informazioni aggiuntive:

L'ibuprofene, il principio attivo di *EIREN 400 mg compresse rivestite con film* può inibire temporaneamente la funzione delle piastrine (aggregazione piastrinica). I pazienti con disturbi della coagulazione devono pertanto essere attentamente monitorati.

Se il medico considera necessaria la terapia prolungata con ibuprofene, si devono eseguire controlli regolari dei valori epatici, della funzione renale e del conteggio delle cellule ematiche.

Durante il trattamento deve essere assicurato un adeguato apporto idrico, per prevenire la disidratazione e il possibile aumento della tossicità renale associato all'uso di ibuprofene.

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se questa situazione si manifesta o si sospetta, si deve chiedere consiglio al medico e il trattamento deve essere interrotto. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci (MOH) deve essere sospettata in pazienti che hanno cefalea frequente o giornaliera nonostante (o a causa di) uso regolare di medicinali per la cefalea.

In generale, l'assunzione abituale di analgesici, in particolare di una associazione di diverse sostanze analgesiche, può provocare danno renale permanente con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

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

In casi molto rari sono state osservate gravi reazioni acute di ipersensibilità (per es. shock anafilattico). La terapia deve essere sospesa ai primi segni di una reazione di ipersensibilità dopo assunzione/somministrazione di ibuprofene. Le procedure mediche adeguate alla sintomatologia devono essere eseguite da personale specializzato.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di compromissione renale.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È necessaria cautela se l'ibuprofene viene assunto contemporaneamente ai seguenti medicinali:

- Acido acetilsalicilico o altri farmaci/analgesici antiinfiammatori non steroidei: aumentato rischio di ulcera ed emorragia gastrointestinale.

- Acido acetilsalicilico: la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento degli effetti avversi.
Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in modo competitivo l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando vengono somministrati in concomitanza. Sebbene vi siano incertezze sull'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare e a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Non si ritiene probabile alcun effetto clinicamente rilevante per l'uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, ridurre la filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi cardiaci (ad es. digossina). Un controllo dei livelli sierici di digossina non è di norma richiesto per un uso corretto (massimo oltre 3 giorni negli adolescenti e 4 giorni negli adulti).
- Litio: l'ibuprofene riduce la clearance renale del litio, di conseguenza i livelli sierici di litio possono aumentare. La combinazione deve essere evitata a meno che non sia possibile effettuare controlli frequenti del litio sierico e realizzare una possibile riduzione della dose di litio.
- Fenitoina: l'uso concomitante di *EIREN 400 mg compresse rivestite con film* e preparazioni a base di fenitoina può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. L'uso corretto dei farmaci citati non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di fenitoina (massimo di 3 giorni negli adolescenti e 4 giorni negli adulti).
- Diuretici, ACE inibitori, beta-bloccanti 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 dei FANS. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore, di un beta-bloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, può avere come conseguenza un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela ai pazienti con insufficienza renale, 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 successivamente con cadenza regolare.
La somministrazione concomitante di *EIREN 400 mg compresse rivestite con film* e diuretici risparmiatori di potassio può portare ad iperpotassiemia.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).
- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). I FANS non devono essere combinati con agenti antiaggreganti come la ticlopidina a causa dell'inibizione additiva della funzione piastrinica.
- Metotrexato: i FANS inibiscono la secrezione tubulare del metotrexato e di conseguenza possono verificarsi anche alcune interazioni metaboliche con una ridotta clearance del metotrexato. Di conseguenza, nel trattamento ad alte dosi con metotrexato si dovrebbe sempre evitare di prescrivere FANS. Il rischio di una potenziale interazione tra un FANS e il metotrexato deve essere preso in considerazione anche in relazione al trattamento a basso dosaggio con metotrexato, specialmente nei pazienti con insufficienza renale. Ogni volta che viene somministrato un trattamento di associazione, la funzionalità renale deve essere monitorata. Si deve usare cautela se vengono somministrati sia un FANS che metotrexato entro 24 ore, poiché i livelli plasmatici di metotrexato possono aumentare, con conseguente aumento della tossicità.

-
- Zidovudina: ci sono indicazioni di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma in pazienti HIV positivi con emofilia in trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.
- Ciclosporina: si ritiene che la somministrazione concomitante di FANS e ciclosporina sia in grado di aumentare il rischio di nefrotossicità a causa della ridotta sintesi di prostaciclina nel rene. Di conseguenza, in caso di trattamento combinato, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata.
- Sulfaniluree: studi clinici hanno mostrato interazioni tra farmaci antiinfiammatori non steroidei e antidiabetici (sulfaniluree). Sebbene finora non siano state descritte interazioni tra ibuprofene e sulfanilurea, si raccomanda un controllo dei valori ematici di glucosio, come misura precauzionale durante l'assunzione concomitante. Ci sono rare segnalazioni di ipoglicemia in pazienti che assumono sulfaniluree che ricevono ibuprofene.
- Tacrolimus: si ritiene che la somministrazione concomitante di FANS e tacrolimus sia in grado di aumentare il rischio di nefrotossicità a causa della ridotta sintesi di prostaciclina nel rene. Di conseguenza, in caso di trattamento combinato, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata.
- Probenecid e sulfonpirazone: i medicinali che contengono probenecid o sulfonpirazone possono ritardare l'escrezione di ibuprofene.
- Antibiotici chinolonici: dati provenienti dagli studi sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un rischio aumentato di sviluppare convulsioni.
- Aminoglicosidi: i FANS possono ridurre l'escrezione di aminoglicosidi. Bambini: occorre prestare attenzione durante il trattamento concomitante con ibuprofene e aminoglicosidi.
- Mifepristone: teoricamente può verificarsi una diminuzione dell'efficacia del medicinale a causa delle proprietà antiprostaglandine dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico. Prove limitate suggeriscono che la co-somministrazione di FANS il giorno della somministrazione delle prostaglandine non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o delle prostaglandine sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica della gravidanza.
- Captopril: studi sperimentali indicano che l'ibuprofene contrasta l'effetto del captopril sull'escrezione di sodio.
- Colestiramina: la somministrazione concomitante di ibuprofene e colestiramina ritarda e riduce (del 25%) l'assorbimento di ibuprofene. Questi farmaci devono essere somministrati ad un intervallo di almeno 2 ore.
- 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 o fluconazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha indotto un aumento delle perdite pre e post-impianto e mortalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi, è stato riportato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, compresa quella cardiovascolare.

Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ibuprofene potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, ci sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato, se non in casi strettamente necessari. Qualora l'ibuprofene venga utilizzato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. In seguito all'esposizione a ibuprofene per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ibuprofene deve essere interrotto.

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

- il feto a:
 - tossicità cardiopolmonare (costrizione prematura/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
 - disfunzione renale (vedere sopra), che può progredire in insufficienza renale con oligoidramnios;
- 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 con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, l'uso di ibuprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Solo piccole quantità di ibuprofene e dei prodotti del suo metabolismo vengono escrete nel latte materno. Poiché non sono noti effetti indesiderati nel lattante, non è generalmente necessario interrompere l'allattamento durante l'uso a breve termine e alle dosi raccomandate per il trattamento del dolore da lieve a moderato. Tuttavia, in caso di prescrizione del farmaco per trattamento prolungato o ad alte dosi, si deve prendere in considerazione uno svezzamento precoce.

Fertilità

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

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

Poiché durante l'uso di *EIREN 400 mg compresse rivestite con film* possono verificarsi effetti indesiderati come stanchezza, vertigini e disturbi visivi, la capacità di reazione e di vigilanza attiva durante la guida o l'uso di macchinari possono risultare compromesse in casi isolati. Questi effetti risultano ancora più potenziati in caso di assunzione concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Il modello di eventi avversi riportati per l'ibuprofene è simile a quello per altri FANS.

- **Disordini gastrointestinali**

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Dopo somministrazione di ibuprofene sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, emorragia gastrointestinale, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente è stata osservata gastrite, ulcera duodenale e ulcera gastrica e perforazione gastrointestinale.

Le ulcere gastrointestinali, la perforazione o il sanguinamento possono talvolta essere fatali, specialmente nelle persone anziane (vedere paragrafo 4.4).

- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Eccezionalmente, insorgenza di gravi complicanze infettive cutanee e dei tessuti molli durante l'infezione da varicella. È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni correlate a infezioni (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in coincidenza con l'uso di FANS.

- **Disturbi cardiaci e vascolari**

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

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

- **Infezioni e infestazioni**

Nella maggior parte dei casi in cui è stata segnalata meningite asettica, vi è stata una qualche forma di malattia autoimmune sottostante (in particolare, lupus eritematoso sistemico e malattie del tessuto connettivo correlate).

Gli eventi avversi almeno possibilmente correlati all'ibuprofene sono visualizzati dalla convenzione sulla frequenza MedDRA e dal database di classificazione per sistemi e organi. Sono utilizzate le seguenti classi di frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/100$), 1/1000), Molto raro ($< 1/10.000$) e Non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite Asettica (vedere sezione 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica
Patologie del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica
Patologie psichiatriche	Non comune	Insonnia, ansia
	Raro	Depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, vertigini
	Non comune	Parestesia, sonnolenza
	Raro	Neurite ottica

Patologie dell'occhio	Non comune	Deficit visivo
	Raro	Neuropatia ottica tossica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Compromissione dell'udito
	Raro	Acufeni, vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea
Disordini gastrointestinali	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale
	Molto raro	Pancreatite
	Non conosciuto	Esacerbazione della colite e del morbo di Crohn
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite, ittero, funzione epatica anormale
	Raro	Danno al fegato
	Molto raro	Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi eritema multiforme, dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)
	Non conosciuto	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Eruzione fissa da farmaco
Patologie renali e urinarie	Non conosciuto	Nefrotossicità in varie forme, per esempio. nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Fatica
	Raro	Edema
Patologie cardiache	Non conosciuto	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, Sindrome di Kounis (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Non conosciuto	Ipertensione

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: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

Rischio di sintomi a dosi > 80-100 mg/kg. A dosi > 200 mg/kg esiste il rischio di sintomi gravi, anche se con notevoli variazioni tra gli individui. Una dose di 560 mg/kg in un bambino di 15 mesi ha provocato intossicazione grave, 3,2 g in un bambino di 6 anni intossicazione da lieve a moderata, 2,8-4 g in un bambino di 1 anno e mezzo e 6 g in un bambino di 6 anni. -vecchia intossicazione grave anche dopo lavanda gastrica, 8 g in un adulto con intossicazione moderata e > 20 g in un adulto con intossicazione molto grave. 8 g somministrati a un sedicenne hanno colpito il rene e 12 g in combinazione con alcol somministrato a un adolescente hanno provocato necrosi tubulare acuta.

Sintomi

I sintomi predominanti sono quelli del tratto gastrointestinale, ad es. nausea, dolori addominali, vomito (possibilmente striato di sangue) e mal di testa, tinnito, confusione e nistagmo. Ad alte dosi perdita di coscienza, convulsioni (soprattutto nei bambini). Bradicardia, abbassamento della pressione sanguigna. Ipernatremia, effetti renali, ematuria. Possibili effetti sul fegato. Occasionalmente sono state riportate ipotermia e ARDS.

L'uso prolungato a dosi superiori rispetto a quelle raccomandate o in sovradosaggio può causare acidosi tubulari renali e ipokaliemia.

Trattamento

Se giustificato, lavanda gastrica, carbone. In caso di problemi gastrointestinali, antiacidi. In caso di ipotensione fluidi per via endovenosa e se necessario supporto inotropo. Garantire un'adeguata diuresi. Correzione dei disturbi acido-base ed elettrolitici. Altra terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei. Derivati dell'acido propionico

Codice ATC: M01AE01

Meccanismo d'azione

L'ibuprofene (derivato dell'acido propionico acido p-isobutil-idrotropo) appartiene al gruppo dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). L'ibuprofene ha effetti antinfiammatori, analgesici e antipiretici. L'effetto antiflogistico è paragonabile a quello dell'aspirina e dell'indometacina. L'effetto farmacologico dell'ibuprofene è probabilmente associato alla sua capacità di inibire la sintesi delle prostaglandine. L'ibuprofene prolunga il tempo di sanguinamento attraverso l'inibizione reversibile dell'aggregazione piastrinica.

Efficacia clinica e sicurezza

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in maniera competitiva l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Alcuni studi farmacodinamici mostrano che quando dosi singole di ibuprofene 400 mg sono state somministrate tra le 8 ore prima e i 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 o sull'aggregazione piastrinica. Benché vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non può essere esclusa la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo

dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante viene considerato probabile in seguito ad uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

L'ibuprofene inibisce la sintesi delle prostaglandine renali. Nei pazienti con funzione renale normale questo effetto non ha particolare significato. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca o epatica scompensata, nonché condizioni che comportano alterazioni del volume plasmatico, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può portare a insufficienza renale acuta, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'ibuprofene viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità dell'80-90%. Le concentrazioni sieriche di picco si verificano una o due ore dopo la somministrazione. Se somministrato con il cibo, le concentrazioni sieriche di picco sono inferiori e raggiunte più lentamente rispetto a quando assunto a stomaco vuoto. Il cibo non influisce in modo marcato sulla biodisponibilità totale.

Distribuzione

L'ibuprofene è ampiamente legato alle proteine plasmatiche (99%). L'ibuprofene ha un piccolo volume di distribuzione di circa 0,12-0,2 L/kg negli adulti.

Biotrasformazione

L'ibuprofene viene rapidamente metabolizzato nel fegato attraverso il citocromo P450, preferenzialmente CYP2C9, a due metaboliti primari inattivi, 2-idrossibuprofene e 3-carbossibuprofene. In seguito all'assunzione orale anche attraverso il farmaco, poco meno del 90% di una dose orale di ibuprofene può essere contabilizzato nelle urine come metaboliti ossidativi e loro coniugati glucuronici. Molto poco ibuprofene viene escreto immodificato nelle urine.

Eliminazione

L'escrezione per via renale è rapida e completa, per via biliare. L'emivita di eliminazione è di circa 2 in individui sani e quelli con malattie epatiche e renali è di 1,8 - 3,5 ore. L'escrezione di ibuprofene è virtualmente completa 24 ore dopo l'ultima dose.

Popolazioni speciali

Anziano

Dato che non esiste compromissione renale, ci sono solo piccole differenze clinicamente non significative nel profilo farmacocinetico e nell'escrezione urinaria tra giovani e anziani.

Bambini

L'esposizione sistemica di ibuprofene in seguito al dosaggio terapeutico aggiustato per il peso (da 5 mg/kg a 10 mg/kg di peso corporeo) nei bambini di età pari o superiore a 1 anno appare simile a quella negli adulti. I bambini di età compresa tra 3 mesi e 2,5 anni sembravano avere un volume di distribuzione (L/kg) e una clearance (L/kg/h) più elevati dell'ibuprofene rispetto ai bambini di età compresa tra 2,5 e 12 anni.

Insufficienza renale

Per i pazienti con compromissione renale lieve sono stati segnalati un aumento di (S)-ibuprofene non legato, valori di AUC più elevati per (S)-ibuprofene e rapporti AUC enantiomerici (S/R) aumentati rispetto ai controlli sani.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi la frazione libera media di ibuprofene era di circa il 3% rispetto a circa l'1% nei volontari sani. Una grave compromissione della funzione renale può provocare un accumulo di metaboliti dell'ibuprofene. Il significato di questo effetto è sconosciuto. I metaboliti possono essere rimossi mediante emodialisi (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Insufficienza epatica

L'epatopatia alcolica con compromissione epatica da lieve a moderata non ha determinato una sostanziale alterazione dei parametri farmacocinetici.

Nei pazienti cirrotici con compromissione epatica moderata (punteggio di Child Pugh 6-10) trattati con ibuprofene racemico è stato osservato un prolungamento medio dell'emivita di 2 volte e il rapporto AUC enantiomerico (S/R) era significativamente inferiore rispetto ai controlli sani, suggerendo una compromissione dell'inversione metabolica dell'(R)-ibuprofene all'enantiomero attivo (S) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati preclinici rilevanti per la valutazione della sicurezza, a parte quanto già preso in considerazione in questo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
amido di mais modificato
croscarmellosa sodica
ipromellosa
acido stearico
silice colloidale anidra

Rivestimento
ipromellosa
macrogol 8000
titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio:

EIREN 400 mg compresse rivestite con film
6, 10, 12, 20, 30, 50, 60, 100 e 250 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AURORA LICENSING srl, Via del Milliario 32, 40133 Bologna, Italia

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

“400 mg compresse rivestite con film” 6 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339015
“400 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339027
“400 mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339039
“400 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339041
“400 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339054
“400 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339066
“400 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339092
“400 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339078
“400 mg compresse rivestite con film” 250 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039339080

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30/11/2009

Data del rinnovo più recente: 29/09/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO