

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARFEN 500 mg Compresse

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* Ibuprofene Lisina: 500 mg

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Tattamento cronico sintomatico dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite. Trova utile indicazione anche nel trattamento delle radicolonevriti.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

2-4 compresse da 500 mg al giorno.

La posologia dell'ARFEN deve essere adattata ad ogni paziente e può essere diminuita o aumentata rispetto a quella consigliata a seconda della gravità dei sintomi, fin dall'inizio della terapia, oppure in funzione della risposta del paziente al farmaco.

Comunque, non si deve eccedere la dose totale giornaliera di 2.500 mg.

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

Può essere utile usare la forma iniettabile durante la terapia di attacco e quella orale durante la terapia di mantenimento.

Ridurre la posologia in presenza di insufficienza renale.

Nel trattamento dei pazienti anziani, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico, che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

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

#### *Popolazione pediatrica*

ARFEN è controindicato nei bambini di età inferiore ai 14 anni (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Come per gli altri FANS non va somministrato a pazienti con angioedema, ulcera gastroduodenale in fase attiva e ricorrente; ne è sconsigliata la terapia nei bambini di età inferiore ai 14 anni.

Il farmaco, pertanto, richiede particolari precauzioni o se ne impone l'esclusione dall'uso, allorchè nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o epatiti gravi, età avanzata. Inoltre il farmaco è controindicato in corso di terapia diuretica intensiva, nell'ulcera peptica, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

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).

Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

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

**L'USO DI ARFEN, COME DI QUALSIASI FARMACO INIBITORE DELLA SINTESI DELLE PROSTAGLANDINE E DELLA CICLOOSSIGENASI È SCONSIGLIATO NELLE DONNE CHE INTENDANO INIZIARE UNA GRAVIDANZA.**

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

#### *Compresse:*

Qualora intervengano disturbi gastrointestinali, è opportuno somministrare ARFEN durante i pasti o con latte.

Se si manifestano disturbi visivi, segni persistenti di disfunzioni epatiche o manifestazioni sistemiche (eosinofilia, rash, ecc.) interrompere il trattamento.

In caso di impiego prolungato, è consigliabile monitorare la funzionalità renale.

Nei pazienti, che hanno presentato broncospasmo dopo l'impiego di acido acetilsalicilico o di altri FANS, nonché in soggetti con anamnesi di emorragia e ulcera gastroduodenale, scompenso cardiaco, ipertensione, difetti di coagulazione, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, il prodotto deve essere somministrato con particolare prudenza.

L'uso di ARFEN deve essere evitato in concomitanza di FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (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 ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ARFEN 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.).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

#### Reazioni cutanee severe

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi 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 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.

ARFEN deve essere interrotto alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### 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 ad 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 (per 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.

**Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti**

ARFEN 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 ARFEN 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.

*Informazione su alcuni eccipienti:*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè quindi considerato essenzialmente 'senza sodio'.

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

Si consiglia la cautela nella prescrizione di ARFEN ai pazienti in terapia con anticoagulanti, o di associazione di acido acetilsalicilico ed altri FANS.

Non si sono evidenziati rischi di assuefazione, dipendenza, o altro.

##### 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 del reuptake della serotonina (SSRIs)

Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

##### Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) 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 a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ARFEN in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

Quindi, la 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.

##### Acido acetilsalicilico

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).

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

E' sconsigliata la terapia con ARFEN in gravidanza e durante l'allattamento.

L'impiego sistemico del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso, inoltre, il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo nel nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione.

**Gravidanza e allattamento**

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrione/fetale.

Risultati 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%. È 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 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.

Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'uso di ARFEN potrebbe causare oligoidroamnios 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. In aggiunta, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. In seguito all'esposizione ad ARFEN per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> 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 ARFEN deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

Tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Non sono riportati.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi più frequentemente sono di tipo gastrointestinale e si attenuano con l'aggiustamento del dosaggio, obbligando di rado all'interruzione del trattamento: soprattutto dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, flatulenza, rash cutanei da idiosincrasia. Raramente nausea, vomito, diarrea.

Sono stati riferiti casi eccezionali di gastro-enterorragia, di ulcera gastroduodenale - anche perforata - di trombocitopenia, leucopenia con lieve riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, neutropenia, agranulocitosi aplastica; anemia emolitica, disturbi del S.N.C. (depressione, confusione, ecc.).

Effetti indesiderati gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

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

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), reazioni di fotosensibilità

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)

La frequenza di tale evento avverso non è nota.

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 paragrafo 4.4).

#### 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 e 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 gastrointestinali, 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 un antidoto specifico 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 un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'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: Farmaci antinfiammatori non steroidei – Derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE01.

ARFEN è un agente anti-infiammatorio non steroideo, che ha mostrato di possedere anche attività analgesiche ed antipiretiche. La pronta azione anti-infiammatoria e analgesica dipende dalla ottima idrosolubilità, che ne consente l'impiego anche tramite somministrazione intramuscolare.

L'azione anti-infiammatoria è correlata all'inibizione della sintesi delle prostaglandine, sperimentalmente dimostrata.

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 entro 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 ad un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento e la biodisponibilità delle compresse sono state studiate su volontari sani e ne è stato dimostrato il rapido assorbimento (15' - 45') e l'emivita pari in media a 2,25 ore.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> per os nei topi, è di 299,3 mg/kg, nei ratti 841,4 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**

### **1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, Carbossimetilcellulosa sodica, Talco, Magnesio stearato, Gelatina

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna particolare.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna particolare.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 30 compresse.

### **6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere paragrafo 4.2.

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**

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11

22036 ERBA (CO) – Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Comprese da 500 mg

A.I.C. n. 024635029

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

Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARFEN 10 mg/ml Soluzione vaginale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 140 ml contiene:

*Principio attivo:* Ibuprofene Lisina: g 1,4

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione vaginale 10 mg/ml.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Flogosi aspecifiche dell'apparato genitale femminile (vulviti, vaginiti, cervico-vaginiti); profilassi pre e post operatoria nella chirurgia ginecologica.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Una o due volte al giorno, secondo il parere del medico.

La soluzione può essere utilizzata a temperatura ambiente oppure tiepida, ponendo il flacone sotto un flusso di acqua calda.

##### Istruzioni per l'uso

- 1- Eliminare, spingendo lateralmente, il sigillo di garanzia e di chiusura.
- 2- Estrarre dall'involucro protettivo la cannula innestandola sul flacone sino ad assicurare il suo stabile posizionamento.
- 3- Predisporre in modo tale che la soluzione possa svolgere la sua azione di detersione e di terapia, permanendo per qualche istante a livello delle mucose interessate (ideale la posizione supina).
- 4- Introdurre la cannula nel canale vaginale con cautela, il più profondamente possibile.
- 5- Comprimere il flacone completamente per consentire la fuoriuscita dell'intero quantitativo di soluzione.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata al farmaco.

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).

Grave insufficienza cardiaca.

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

Soluzione destinata al solo uso esterno.

Benché l'assorbimento vaginale di Ibuprofene lisina sia piuttosto scarso, in assenza di esperienze adeguate al riguardo, si consiglia di non usare il prodotto in gravidanza e durante l'allattamento.

L'uso di ARFEN deve essere evitato in concomitanza di FANS inibitori selettivi della COX-2. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

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 (vedi 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. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (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 ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ARFEN 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. – effetti indesiderati).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento.

ARFEN deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono state riscontrate interazioni negative con altri farmaci di comune impiego nella patologia pertinente

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).

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

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi paragrafo 4.4).

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Si consiglia di non usare il prodotto in gravidanza e durante l'allattamento.

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

Il preparato non ha effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

In qualche sporadico caso è stata segnalata l'insorgenza di bruciore lieve e temporaneo alla somministrazione.

L'uso, specie se prolungato del prodotto, può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso è necessario interrompere il trattamento ed eventualmente istituire una terapia idonea.

Gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi paragrafo 4.4).

Dopo somministrazione di ARFEN sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi paragrafo 4.4 – speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

Reazioni di fotosensibilità - frequenza non nota.

#### **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 e 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 gastrointestinali, 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.

#### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico 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 un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'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: Preparati antinfiammatori per somministrazione vaginale.

Codice ATC: G02CC01.

L'attività anti-infiammatoria dell'Ibuprofene Lisina (principio attivo di ARFEN) è da porre in relazione a due ben documentati meccanismi d'azione:

- stabilizzazione della membrana lisosomiale
- inibizione della sintesi delle prostaglandine.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento dell'Ibuprofene lisina attraverso la mucosa vaginale non dà origine a livelli ematici rilevabili.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Le prove tossicologiche hanno dimostrato la bassa tossicità e il favorevole indice terapeutico dell'Ibuprofene Lisina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

*Eccipienti:*

Alcool feniletilico

Rosa rossa profumo

Acqua depurata.

**6.2. Incompatibilità**

Nessuna particolare.

**6.3. Periodo di validità**

5 anni.

Tale periodo di validità si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato a temperatura ambiente.

**6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna particolare.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene a bassa densità.

Confezione contenente 5 flaconi da 140 ml + 5 cannule monouso.

**6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Come descritto in posologia e modo di somministrazione

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11

22036 ERBA (CO) – Italia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 024635094 “10 mg/ml soluzione vaginale” 5 flaconi da 140ml +5 cannule

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

Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARFEN 400 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo:

Ibuprofene Lisina: 400 mg

Eccipienti con effetto noto: sodio metabisolfito.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in atto nel corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

1-2 fiale da 400 mg al giorno per via intramuscolare, o secondo giudizio del medico.

La posologia deve essere adattata ad ogni paziente e può essere diminuita o aumentata rispetto a quella consigliata a seconda della gravità dei sintomi, fin dall'inizio della terapia, oppure in funzione della risposta del paziente al farmaco.

Comunque, non si deve eccedere la dose totale giornaliera di 2.500 mg.

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

Può essere utile usare la forma iniettabile durante la terapia di attacco e quella orale durante la terapia di mantenimento.

Ridurre la posologia in presenza di insufficienza renale.

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

##### *Popolazione pediatrica*

ARFEN è controindicato nei bambini di età inferiore ai 14 anni (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.3. Controindicazioni

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

Come per gli altri FANS non va somministrato a pazienti con angioedema, ulcera gastroduodenale in fase attiva e ricorrente; ne è sconsigliata la terapia nei bambini di età inferiore ai 14 anni.

Il prodotto interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi che sono partecipi di funzioni fisiologiche.

Il farmaco, pertanto, richiede particolari precauzioni o se ne impone l'esclusione dall'uso, allorchè nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o epatiti gravi, età avanzata. Inoltre il farmaco è controindicato in corso di terapia diuretica intensiva, nell'ulcera peptica, in soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica, in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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).

Insufficienza cardiaca severa (IV CLASSE NYHA).

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

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico il farmaco può determinare, in asmatici e soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente shock ed altri fenomeni allergici.

Questo farmaco non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto stretto controllo del medico.

Inoltre, superato l'episodio doloroso acuto, è prudente passare all'impiego di preparazioni per uso non parenterale, che pur offrendo qualitativamente gli stessi effetti collaterali, sono meno inclini ad indurre reazioni gravi.

L'eventuale impiego del farmaco per più prolungato periodo di trattamento è consigliato solo negli ospedali e case di cura.

Nei pazienti, che hanno presentato broncospasmo dopo l'impiego di acido acetilsalicilico o di altri FANS, nonché in soggetti con anamnesi di emorragia e ulcera gastroduodenale, scompenso cardiaco, ipertensione, difetti di coagulazione, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, il prodotto deve essere somministrato con particolare prudenza.

Il prodotto contiene *sodio metabisolfito*; tale sostanza raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo. Tuttavia, in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici e negli allergici può provocare reazioni di tipo allergico inclusi i sintomi anafilattici e broncospasmo ed attacchi asmatici gravi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, può essere considerato essenzialmente privo di sodio.

L'uso di ARFEN deve essere evitato in concomitanza di FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

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. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (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 ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ARFEN 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.).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

#### Reazioni cutanee severe

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi 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 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 ARFEN deve essere interrotto alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### 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 alcuni 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). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per 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.

**Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti**

ARFEN 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 ARFEN 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.

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

Si consiglia la cautela nella prescrizione di ARFEN a pazienti in terapia con anticoagulanti, o in caso di associazione di acido acetilsalicilico ed altri FANS.

Non si sono evidenziati rischi di assuefazione, dipendenza, o altro.

##### 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 del reuptake della serotonina (SSRIs)

Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

##### Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) 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 a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ARFEN in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II.

Quindi, la 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.

##### Acido acetilsalicilico

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

Dati sperimentali indicano 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'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere 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).

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

E' sconsigliata la terapia con ARFEN in gravidanza e durante l'allattamento.

L'impiego sistemico del farmaco in prossimità del parto può determinare il ritardo del parto stesso, inoltre, il farmaco può provocare, se somministrato in tale periodo, alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo nel nascituro, con gravi conseguenze per la respirazione. L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

##### **Gravidanza e allattamento**

Risultati 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%. È 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 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.

Dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in poi, l'uso di ARFEN potrebbe causare oligoidroamnios 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. In aggiunta, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso dopo il trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. In seguito all'esposizione ad ARFEN per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> 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 ARFEN deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

Tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

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

Non pertinente.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi più frequentemente sono di tipo gastrointestinale e si attenuano con l'aggiustamento del dosaggio, obbligando di rado all'interruzione del trattamento: soprattutto dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, flatulenza, rash cutanei da idiosincrasia. Raramente nausea, vomito, diarrea.

Sono stati riferiti casi eccezionali di gastro-enterorragia, di ulcera gastroduodenale - anche perforata - di trombocitopenia, leucopenia con lieve riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, neutropenia, agranulocitosi aplastica; anemia emolitica, disturbi del S.N.C. (depressione, confusione, ecc.).

Effetti indesiderati gastrointestinali: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

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

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS.

Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), reazioni di fotosensibilità.

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)

La frequenza di tale evento avverso non è nota

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 paragrafo 4.4).

#### 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 e 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 gastrointestinali, 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 un antidoto specifico 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 un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei – derivati dell'acido propionico.

Codice ATC: M01AE01.

Ibuprofene lisina è un agente anti-infiammatorio non steroideo, che ha mostrato di possedere anche attività analgesiche ed antipiretiche. La pronta azione anti-infiammatoria e analgesica dipende dalla ottima idrosolubilità, che ne consente l'impiego tramite somministrazione intramuscolare.

L'azione anti-infiammatoria è correlata all'inibizione della sintesi delle prostaglandine, sperimentalmente dimostrata.

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 entro 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 trombossano 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 paragrafo 4.5).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento e la biodisponibilità delle compresse e delle supposte sono state studiate su volontari sani e ne è stato dimostrato il rapido assorbimento (15' - 45') e l'emivita pari in media a 2,25 ore.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

DL<sub>50</sub> per os e i.p., nei topi, rispettivamente 299,3 e 149,7 mg/ kg, nei ratti 841,4 e 485,3 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**

Sodio Metabisolfito, Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna particolare.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna particolare.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 6 fiale.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere paragrafo 4.2.

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**

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11

22036 ERBA (CO) – Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ARFEN 400 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare – 6 fiale 3 ml

AIC 024635106

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

Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**